

Современные направления разработки онкологических препаратов, производимых в РФ

Татьяна Дергачева

Директор департамента медицинской поддержки онкологических продуктов

Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»

16.08.24

Анапа, Сукко, ВДЦ Смена



Перечень поручений по вопросам развития здравоохранения

29 июня 2024 года

11:30

Содержит 7 поручений

Президент России Владимир Путин утвердил перечень поручений по вопросам развития здравоохранения. Там содержится семь пунктов, касающихся, например, развития института саморегулирования в сфере медицинской и фармацевтической деятельности, совершенствования системы непрерывного мед- и фармообразования



Фото: kremlin.ru



УТВЕРЖДЕНА
распоряжением Правительства
Российской Федерации
от 7 июня 2023 г. № 1495-р

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 7 июня 2023 г. № 1495-р

МОСКВА

1. Утвердить прилагаемую Стратегию развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (далее - Стратегия).

2. Минпромторгу России с участием заинтересованных федеральных органов исполнительной власти:

- а) представить в 6-месячный срок в Правительство Российской Федерации проект плана мероприятий по реализации Стратегии;
- б) обеспечить реализацию Стратегии.

3. Федеральным органам исполнительной власти руководствоваться положениями Стратегии при разработке и реализации государственных программ Российской Федерации, федеральных целевых программ, комплексных научно-технических программ и иных документов.

4. Рекомендовать органам государственной власти субъектов Российской Федерации руководствоваться положениями Стратегии при разработке государственных программ субъектов Российской Федерации.

Председатель Правительства
Российской Федерации

М.Мишустин

СТРАТЕГИЯ

развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года

I. Общие положения

1. Введение

Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (далее - Стратегия) определяет основные направления государственной политики в сфере развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года.

Реализация Стратегии содействует решению задач по обеспечению устойчивого социально-экономического развития Российской Федерации, в том числе решению следующих задач:

разработка, внедрение и применение лекарственных средств для медицинского применения (далее - лекарственные средства), в том числе новых;

ускорение научно-технологического развития фармацевтической промышленности Российской Федерации, увеличение количества организаций, внедряющих технологические инновации;

повышение конкурентоспособности отечественных производителей лекарственных средств (далее - отечественные производители), укрепление позиций отечественных производителей на внутреннем и внешнем фармацевтических рынках;

«Р-Фарм» — один из лидеров инновационных технологий здоровья

Сотрудники группы компаний прикладывают максимальные усилия для того, чтобы обеспечить как можно больше людей необходимыми средствами для улучшения качества и повышения продолжительности жизни.

Алексей Репик, основатель

«Р-Фарм» стремится быстрее обеспечить российским пациентам доступ к новейшим лекарственным средствам и методам лечения. Мы сделали ставку на собственные разработки, которые вкупе с трансфером технологий позволяют нам ускоренно внедрять в производство и выводить на рынок прорывную инновационную продукцию:

Накопленный опыт помогает нам находить новые точки роста и расширять географию операций. Наша деятельность выходит далеко за пределы фармацевтики – мы создаем новые продукты для здоровья и генерируем новые идеи для развития здравоохранения».





Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Возможности ГК Р-Фарм

11 производственных площадок

**4 площади биотехнологических
субстанций**

**1 площадка субстанций химического
синтеза**



Завод готовых лекарственных форм (Ярославль):

- биотехнологические субстанции, практически все виды готовых лекарственных форм
- 850+ млн ед. продукции в год



Завод Спутник Технополис (Москва):

- биотехнологическое производство
- жидкие готовые лекарственные формы
- 27 000 м² произв. площадей



НПК Фармославль (Ростов):

- биотехнологическое производство
- химический синтез субстанций
- 100 тонн АФС в год



Завод Ортат (Костромская обл):

- производство твердых готовых лекарственных форм, участки выпуска токсичных препаратов
- 400+ млн ед. продукции в год



Завод Новоселки (Ярославль):

- производство твердых готовых лекарственных форм,
- 2 млрд. ед. продукции в год



Завод Р-Опра (Москва):

- производство разных готовых лекарственных форм, участки выпуска токсичных препаратов
- 800+ млн ед. продукции в год



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Возможности ГК Р-Фарм



Исследования
и разработки



Производство



Дистрибуция



Маркетинг
и продажи

Лаборатория ранней
разработки (г. Пущино)

Лаборатория ранней
разработки (США)

Лаборатория разработки биотех.
процессов (г. Ярославль)

Центр разработки биотех.
процессов (г. Москва)



Обзор МД: структура и ключевые области ответственности



Михаил Самсонов
Медицинский Директор

177 сотрудников

Медицинская дирекция



Александр Чернавин
Директор



Ольга Сокольская
Директор



Ольга Филон
Директор



Эльвира Мухаметшина
Директор



Сергей Гришин
Директор



Алексей Скрипкин
Директор



Наталья Фальковская
Директор



Татьяна Дергачева
Директор



Анастасия Александрова
Директор



Мария Лазовская
Директор



Анна Попова
Руководитель

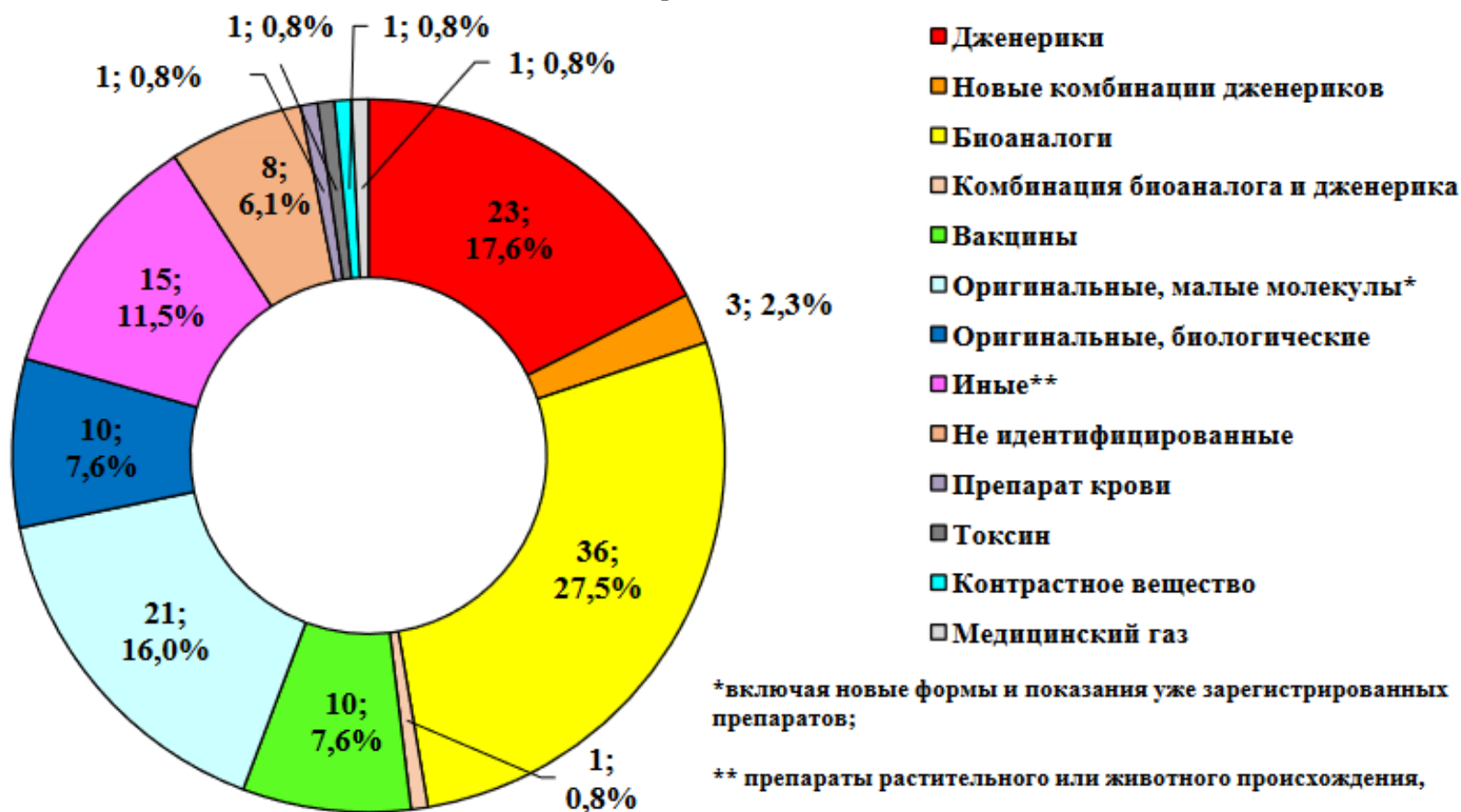
Медицинский Департамент по России	КИ в иммунологии	Доклиническая и клиническая разработка	Экспорт в страны СНГ, Ближ. Востока и продвижение вакцин	Клин. разработка и мед. экспертиза аутоиммунных заболеваний	Безопасность ЛС	Регистрация ЛС и МИ	Мед.поддержка онкопродуктов	Обеспечение и контроль качества	Медицинские проекты	Отдел интеллект. собственности
Мед.поддержка	Олокизумаб RPN-104 Вакцины	Дженерики Биоаналоги Инновац. Онкология и др.	Вакцины Мед.поддержка CIS& MENA	Научная поддержка	Фармаконадзор	Регистрация ЛС, МИ, БАД	Мед.поддержка в онкологии	Качество Тренинги Аудиты	НИС Проектный офис Контракты Финансы	Патенты Регистрация тов.знаков



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Тренды в КИ в РФ

Структура локальных КИ российских спонсоров в 2023 г.



Р-Фарм - 5-е место по количеству разрешений на КИ

http://acto-russia.org/files/bulletin_28.pdf



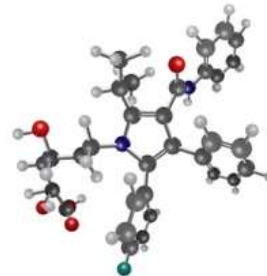
Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Портфель в онкологии

Зарегистрированные препараты

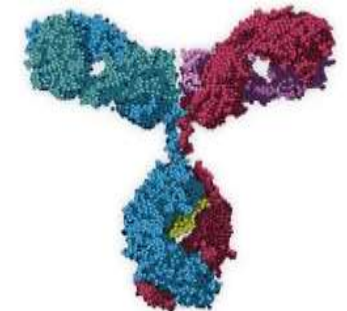
Дженерики

- эрлотиниб
- дазатиниб
- гефитиниб
- бендамустин
- помалидомид
- пеметрексед
- пазопаниб
- абиратерон
- азацитидин
- сунитиниб
- сорафениб
- лапатиниб
- капецитабин
- иматиниб
- анастразол
- летрозол
- бикалутамид
- эксеместан
- флутамид
- темозоломид



Биоаналоги

- ритуксимаб (Редитукс)
- бевацизумаб (Версаво)
- пембролизумаб (Арфлейда)



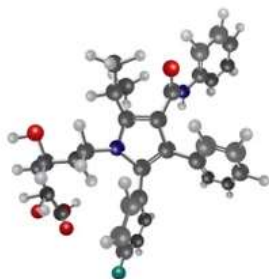


Портфель в онкологии

Препараты в разработке / на регистрации

Дженерики

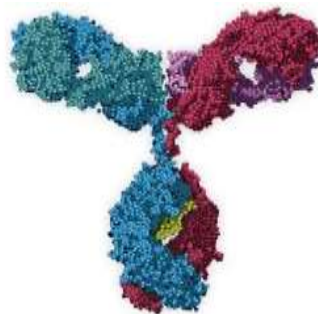
- В разработке: 29
- На этапе КИ: 9
- На регистрации: 4



Биоаналоги и оригинальные препараты

На этапе КИ / регистрации:

- RPH-001 (бевацизумаб)
- RPH-002 (цетуксимаб)
- RPH-051 (пертузумаб)
- RB-012 (рамуцирумаб)
- RS-110 (РЖ)
- RS-113 (РПрЖ)



В разработке:

- RB-022 (солидные опухоли)
- RPH-030 (КРР)
- RPH-049 (солидные опухоли)
- RPH-056 (солидные опухоли)
- RPH-058 (солидные опухоли)
- RB-033 (онкогематология)
- RPH-041 (онкогематология)
- RPL-9002 (онкогематология)
- RPL-9005 (онкогематология)

- RPL-1001 (солидные опухоли)
- RPL-1006 (солидные опухоли)
- RPL-1008 (солидные опухоли)
- RPL-1009 (солидные опухоли)
- RPL-1010 (онкогематология)



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

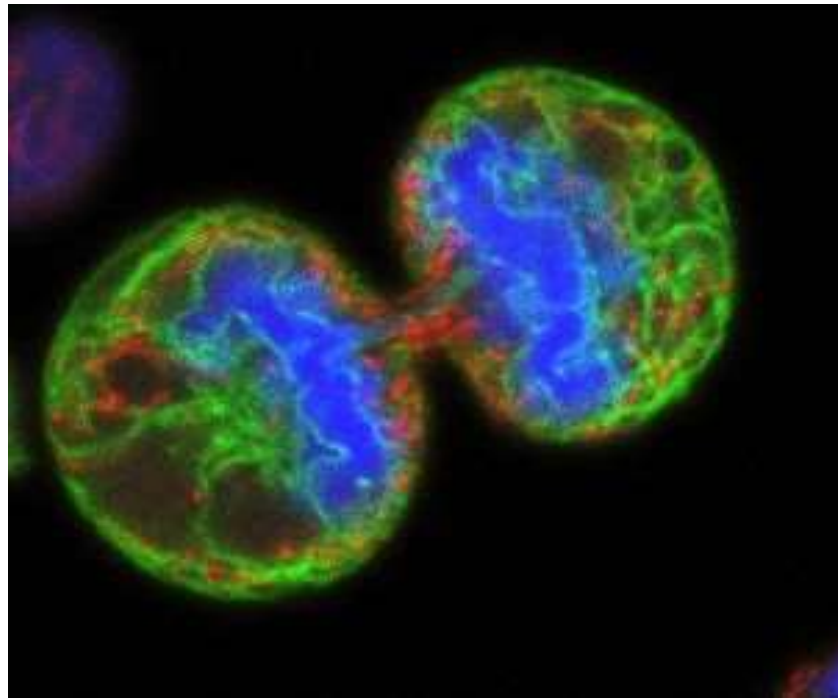
Ориентация на лучшие практики

Р-Фарм - ответственный участник международного фармацевтического рынка и использует лучшие мировые практики, в том числе при проведении клинических исследований

Партнерство с Японской компанией Мицуи дает дополнительные стимулы в отношении качества работы

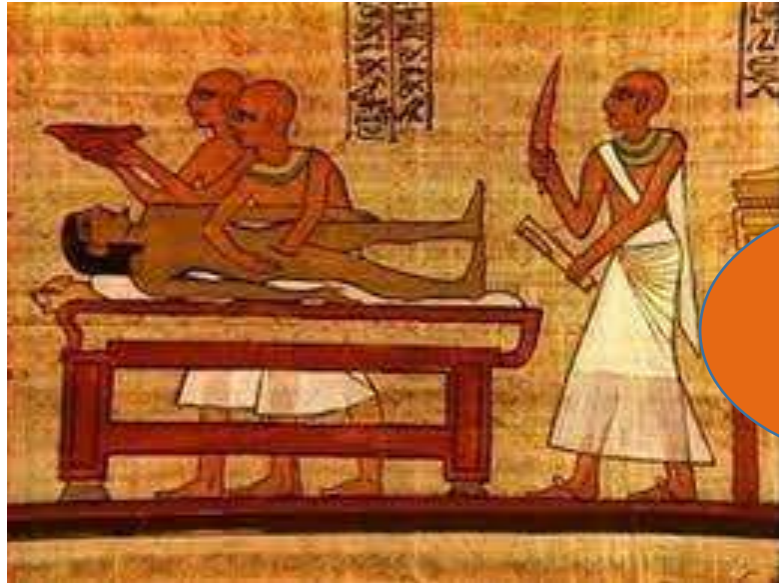


Очевидное-невероятное в современной онкологии



Human melanoma cell undergoing cell division
Paul Smith & Rachel Errington, Wellcome Images

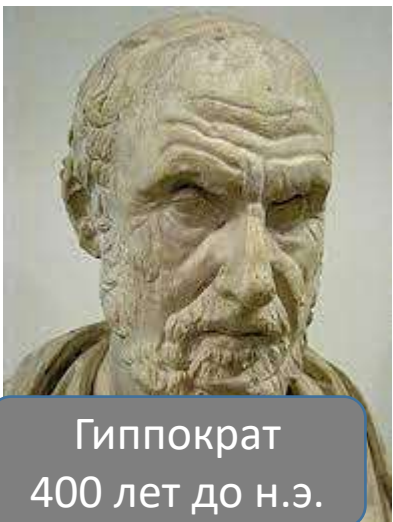
Онкология - область медицины и биологии, изучающая причины возникновения, механизмы развития, клинические проявления опухолей, а также методы их диагностики, лечения и профилактики.



Египет
1500-1700
лет до н.э.



120-130
тыс лет
назад



Гиппократ
400 лет до н.э.



Цельс – начало н.э.

Картина
XVI век



Свойства опухолевых клеток



- *Клеточный атипизм*
- *Тканевой атипизм*
- *Устойчивость опухолевых клеток к апоптозу*
- *Инвазивный рост*
- *Возможность метастазирования*
- *Отсутствие присущей первоначальной клеткам ткани функции*

Hanahan & Weinberg, Cell, 2011

Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, Патологическая физиология: Учебник. 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2002—644 с 9. ISBN 5-901712-24-2

Лечение

Хирургическое лечение



Лучевая терапия



Лекарственная терапия



От облучения кожи к технологиям
Гамма-нож
Протонная терапия

Химиотерапия
Гормонотерапия
Таргетная терапия
Иммунотерапия

Этапы лечения

	Ранняя стадия заболевания			Метастатический процесс					
Этапы лечения	Неoadъювантная терапия	Операция (в некоторых случаях интраоперационная лекарственная терапия)	Адъювантная терапия	Прогрессирование	1 линия терапии	Прогрессирование	2 линия терапии	Прогрессирование	3+ линии терапии
Цели	Уменьшение размеров опухоли для выполнения первичной операции или улучшение косметического эффекта операции Оценка эффективности лечения pCR Оценка прогноза		Профилактика - уничтожение скрытых метастазов и оставшихся опухолевых клеток после удаления опухоли с целью излечения или увеличения выживаемости		Контроль заболевания – продление времени до наступления прогрессирования и увеличение продолжительности жизни с сохранением ее качества		Та же стратегия		Та же стратегия

Лечение: роботизированная простатэктомия

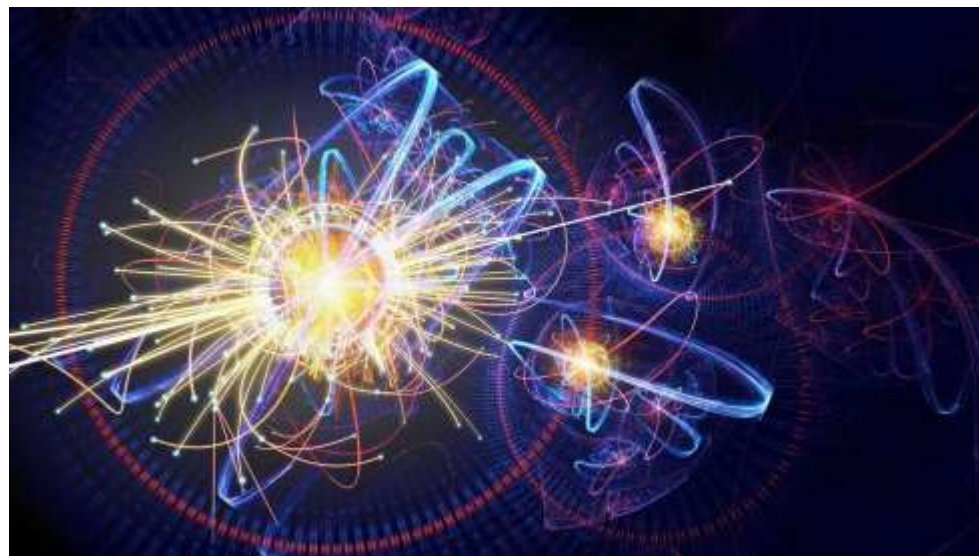
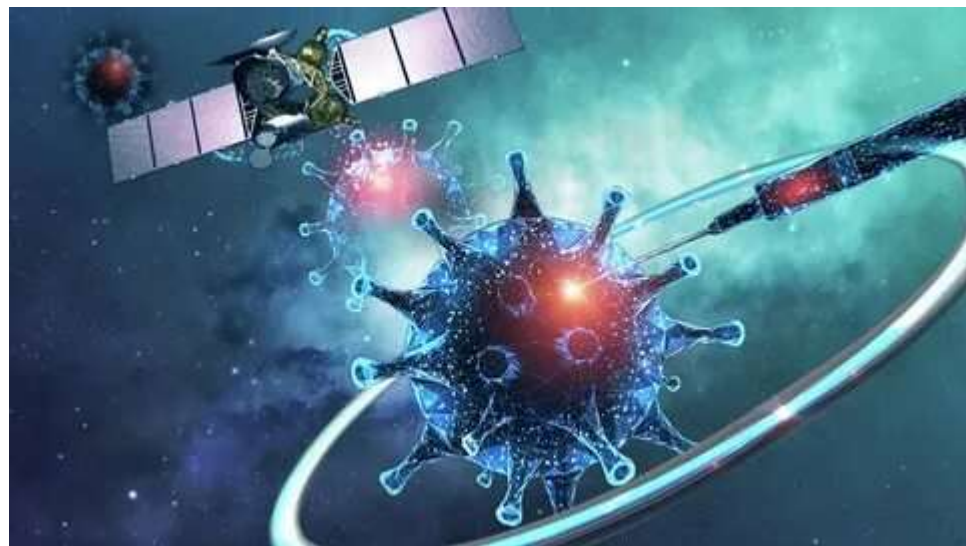


Робот-хирург da Vinci

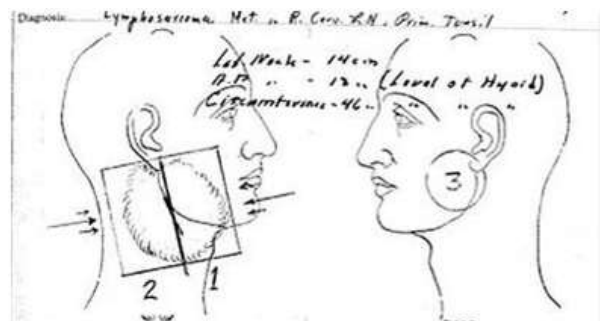
- Используется с 2000 года



Череда непрекращающихся научных открытий



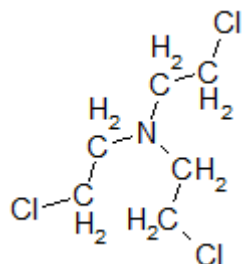
ХИМИОТЕРАПИЯ



Date	Patient No.	REGION TREATED	KVP	Exposure (mAs)	Mo.	Dist.	Size of Field	R/In.	Time	Amount of X-ray	Total
2-26-61	1	Rt. Ant. lat. Neck	200	1/4	24	50	14 x 8	38.4	8	387	157
2-26-61	2	Rt. Post. lat. Neck	200	1/4	24	50	14 x 8	38.4	8	387	157
2-27-61	3	Lt. lat. Face	200	1/4	24	50	6 cm	38.4	8	387	157
2-28-61	4	Rt. Ant. lat. Neck	200	1/4	24	50	14 x 8	38.4	8	387	157
3-1-61	2	Rt. Post. lat. Neck	200	1/4	24	50	14 x 8	38.4	8	387	157
3-2-61	3	Lt. lat. Face	200	1/4	24	50	6 cm	38.4	8	387	157
3-4-61	1	Rt. Ant. lat. Neck	200	1/4	24	50	14 x 8	38.4	8	387	157
3-5-61	2	Rt. Post. lat. Neck	200	1/4	24	50	14 x 8	38.4	8	387	157



Азотистый иприт — первый препарат, примененный в химиотерапии лимфомы



Примеры

Алкилирующие агенты

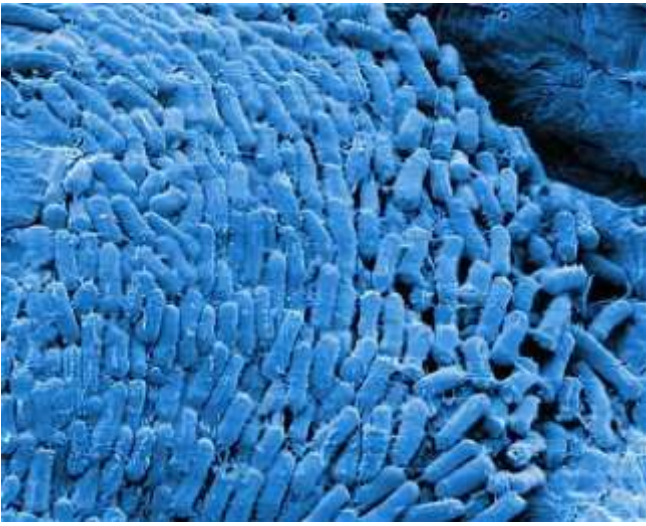
могут алкилировать различные молекулы, включая ДНК, РНК и белки. Препарат связывается с молекулой ДНК и приводит к ее разрыву во время удвоения в процессе деления клетки. Представители группы: цисплатин, карбоплатин, дакарбазин, хлорамбуцил, оксалиплатин, темозоломид.

Антиметаболиты

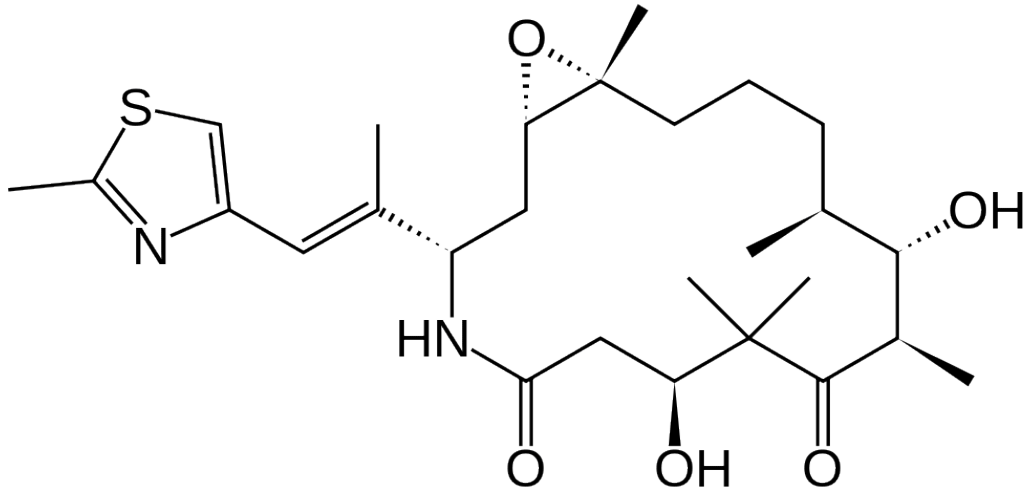
нарушают синтез новых РНК и ДНК, занимая места нуклеотидов — «звеньев», из которых состоят цепочки нуклеиновых кислот. Представители группы: 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, капецитабин, гемцитабин, метотрексат.

Таксаны

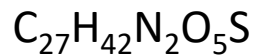
начали широко применяться для химиотерапии с 90-х годов прошлого столетия. Первым был получен в 1960-х годах паклитаксел из экстракта тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*). Таксаны ускоряют полимеризацию тубулина, впоследствии препятствуют его деполимеризации и распаду микротрубочек.



Химическая структура иксабепилона



Брутто формула



Иксабепилон

Препарат Икземпра® (иксабепилон) является представителем нового класса противоопухолевых препаратов — эпотилонов и их аналогов. Природные эпотилоны выделены из миксобактерии *Sorangium cellulosum*.

Эпотилоны обладают способностью стабилизировать динамику микротрубочек, что приводит к блокаде митоза опухолевых клеток и в конечном счете к их апоптозу и гибели

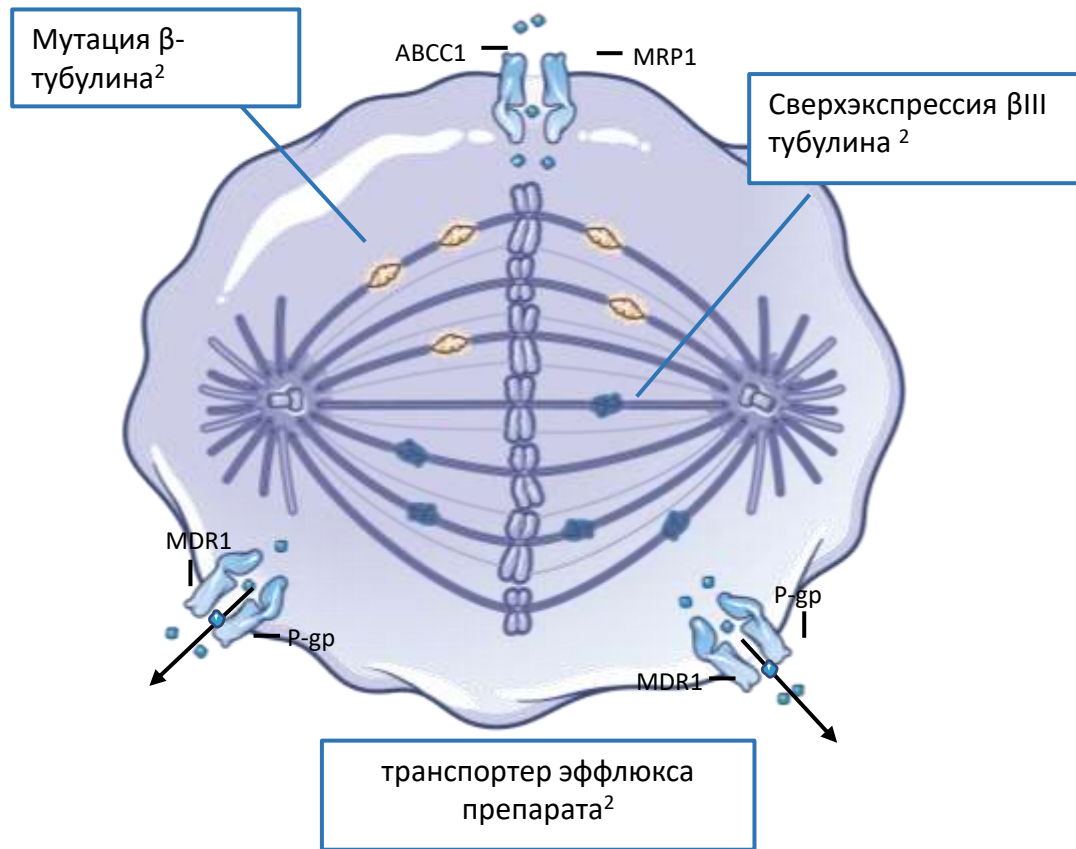
1.<https://www.rlsnet.ru/active-substance/iksabepilon-3041>

Инструкция по медицинскому применению препарата Икземпра

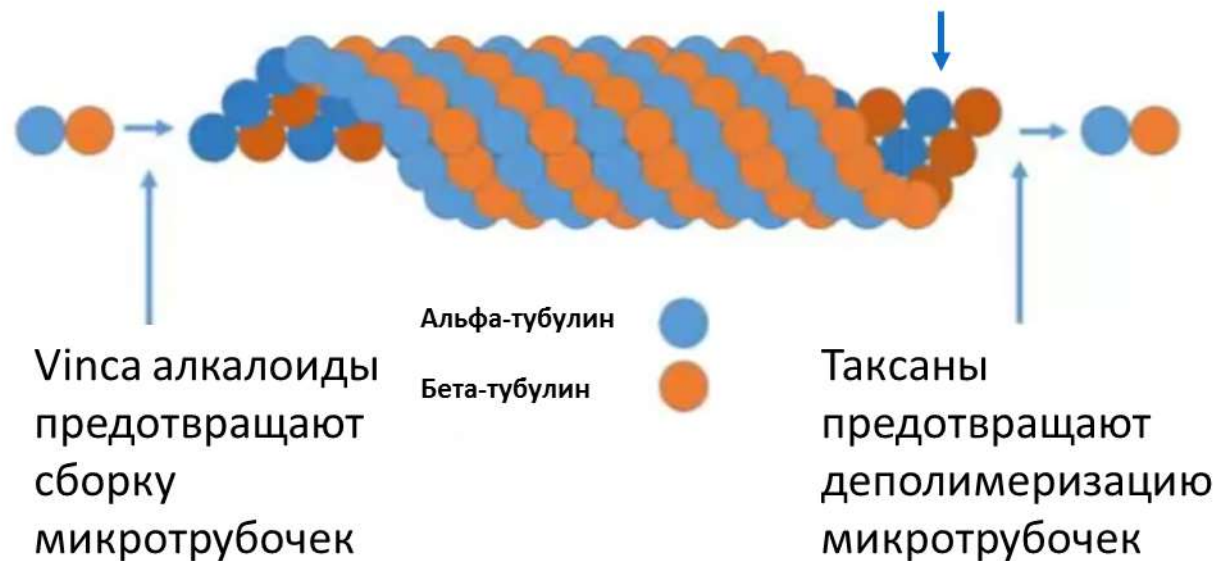
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7707ef02-c778-4ce0-8d38-e059eb0cd860

Дата посещения страницы 12.08.2024г.

Механизмы преодоления резистентности к антрациклинам и таксанам в терапии распространенного РМЖ



Иксабепилон стабилизирует микротрубочки, предотвращает их деполимеризацию

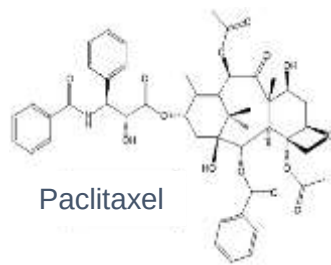


Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами

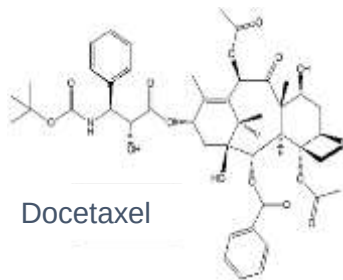
Таксаны – ингибиторы митоза, основной механизм которых направлен на стабилизацию микротрубочек



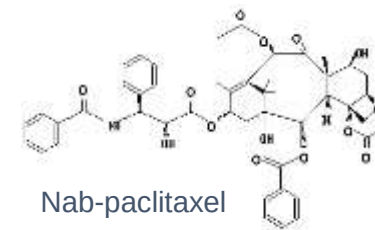
Кора тихоокеанского тиса:
Taxus brevifolia



Иглы европейского тиса:
Taxus baccata



Кора европейского тиса:
Taxus baccata

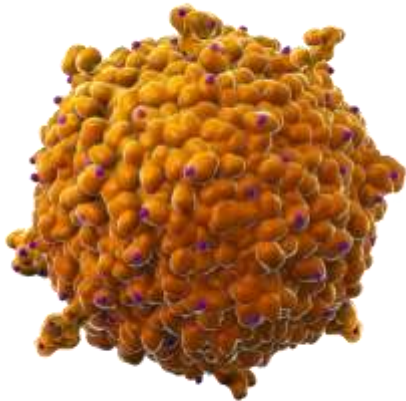


Нанотехнологии, лежащие в основе создания наб-паклитаксела (Абраксан)

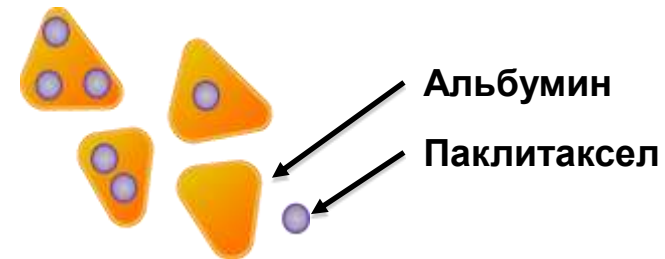
Наб-паклитаксел – нано частицы связанного с альбумином паклитаксела

- Нано частица *наб*-паклитаксела имеет размер 130 нм^{1,2}
 - Первый нано технологичный одобренный препарат
 - Данный препарат демонстрирует линейную фармакокинетику в клинически значимом диапазоне доз.³

Нано частица *наб*-паклитаксела



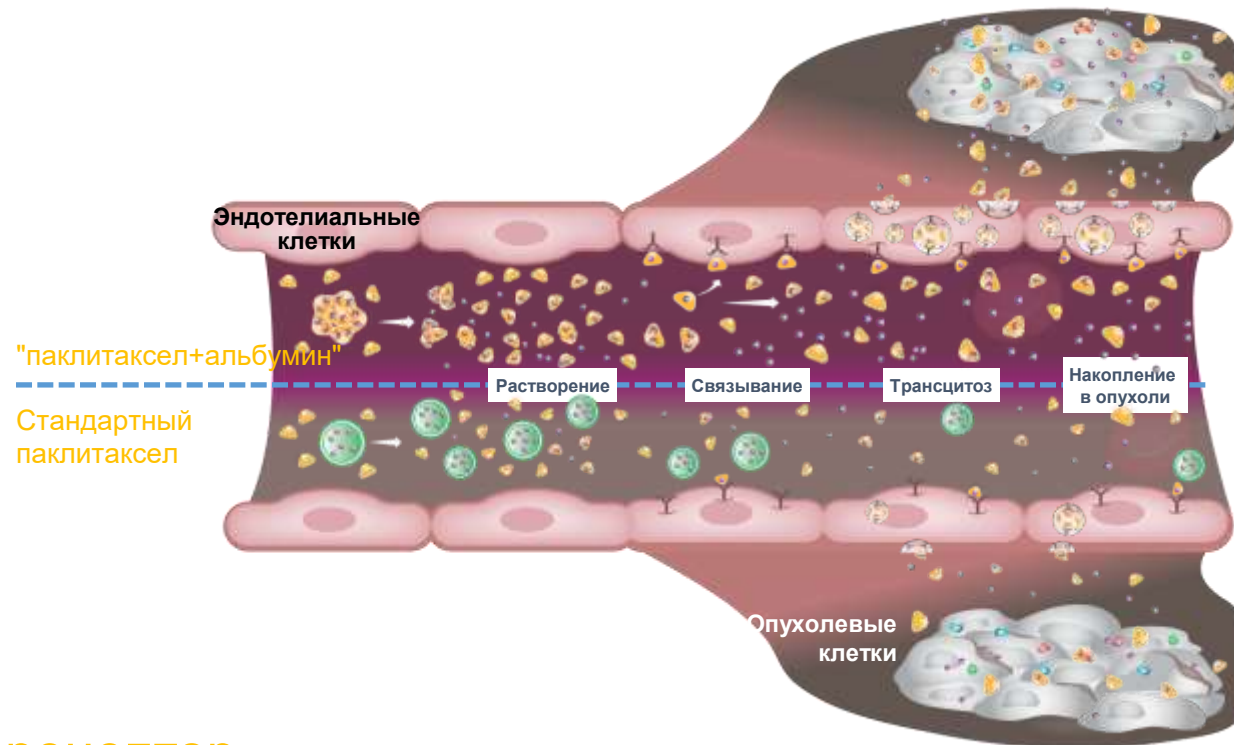
Поперечный срез



Одна молекула альбумина может связать 6-7 молекул паклитаксела⁵

1. Desai et al. SABCS. 2004 [Abstract 1071].
2. Kratz et al. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. J Control Release. 2008;132(3):171-183.
3. Peters, Jr. Serum Albumin. Adv Protein Chem. 1985;37:161-245.
4. Desai N. Nab™ technology: a drug delivery platform utilising endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting. Drug DeliveryReport. 2007/2008: 16th Edition, 37–41.
5. Paal et al. High affinity binding of paclitaxel to human serum albumin. Eur J Biochem. 2001; 268(7):2187-91.

Механизм действия препарата паклитаксел+альбумин¹⁻⁵



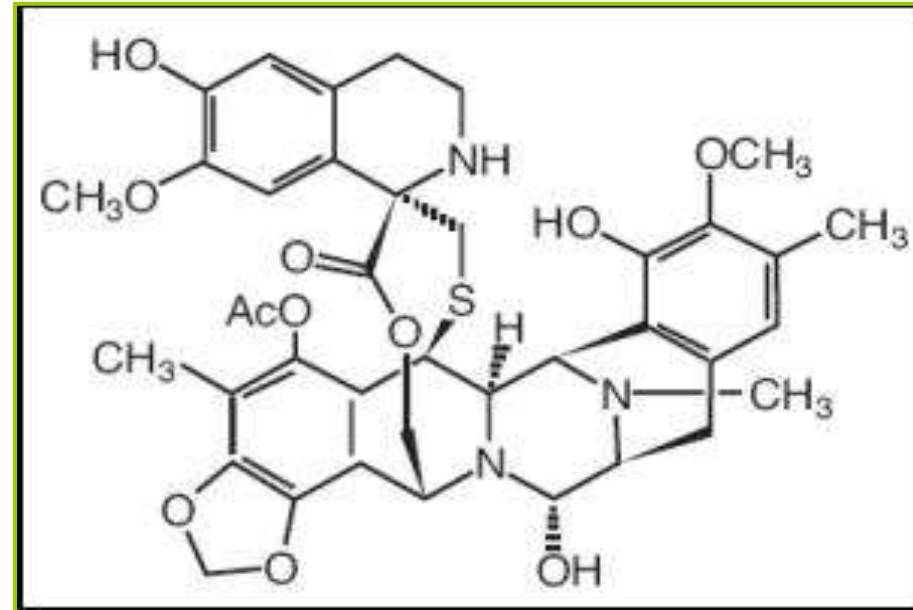
- Альбумин
- Паклитаксел
- Альбуминовый рецептор
- альбумин-связывающие белки внеклеточного матрикса
- Мицеллы растворителя Кремофор

Йонделис (трабектедин): Структура и происхождение



Происхождение препарата Йонделис: *Ecteinascidia Turbinata*

Химическая структура трабектедина

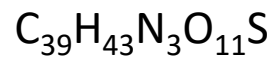


Вещество, влияющее на ДНК опухолевой клетки, первоначально найденное в ткани беспозвоночного обитателя Карибского бассейна *Ecteinascidia turbinata*

Химическое название

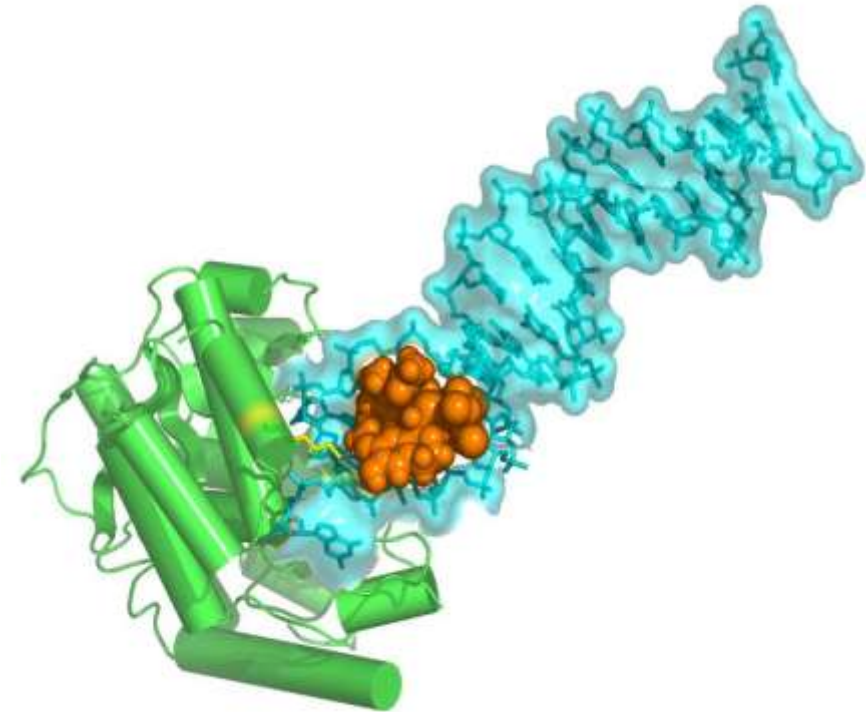
(1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-6',8,14-Тригидрокси-7',9-диметокси-4,10,23-триметил-19-оксо-3',4',6,7,12,13,14,16-октагидроспиро[6,16-(эпитиопропаноксиметан)-7,13-имино-6aH-1,3-диоксо[7,8]изохино[3,2-b][3]бензазоцин-20,1'(2'H)-изохинолин]-5-ил ацетат

Брутто формула



Йонделис: Уникальный механизм действия

- Препарат Йонделис путем ковалентных связей присоединяется к малой бороздке ДНК¹, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК
- Взаимодействует с эндонуклеазой XPG¹, тормозя процессы репарации ДНК
- Образование большого тройного цитотоксического комплекса (ДНК-Йонделис-XPG) приводит к разрывам молекулы ДНК¹



Образование тройного комплекса между ДНК (синий), препаратом Йонделис (оранжевый) и XPG Xeroderma Pigmentosum G (зеленый)

**ПОНЯТЬ
НЕПОНЯТНОЕ**



**НЕ ПОНЯТЬ
ПОНЯТНОЕ**

Хирургическая кастрация это «золотой стандарт» для ГТ



Charles HUGGINS
1901–1997
1966 Нобелевская
премия

Эффект от кастрации при распространенном раке
предстательной железы

Arch Surg, 1941



Агонисты ЛГРГ



*1971 г. - A. Schally et al. выделили и описали
молекулярную структуру ЛГРГ*

1977 г. – Нобелевская премия

*Активность синтетических аналогов в 100 раз
превышает активность природного гормона*



Лейпрорелин – аналог натурального ЛГРГ

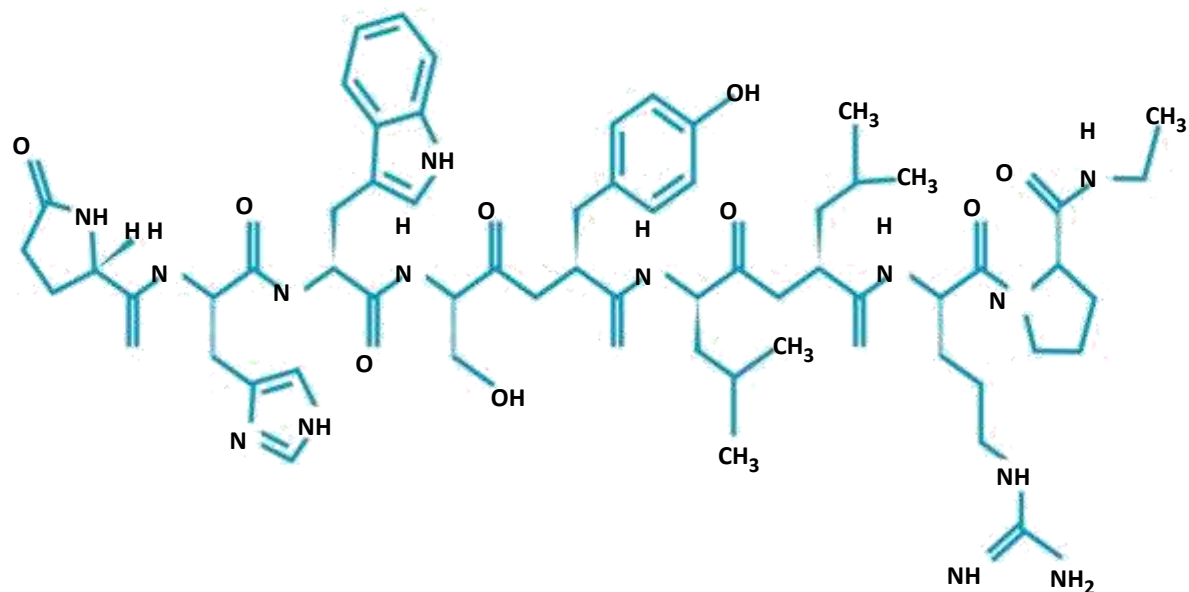
Активное вещество лейпрорелина ацетат

синтетический нонапептид - аналог натурального ЛГРГ^{1,2}

80-100 раз более сильный, чем эндогенный ЛГРГ³

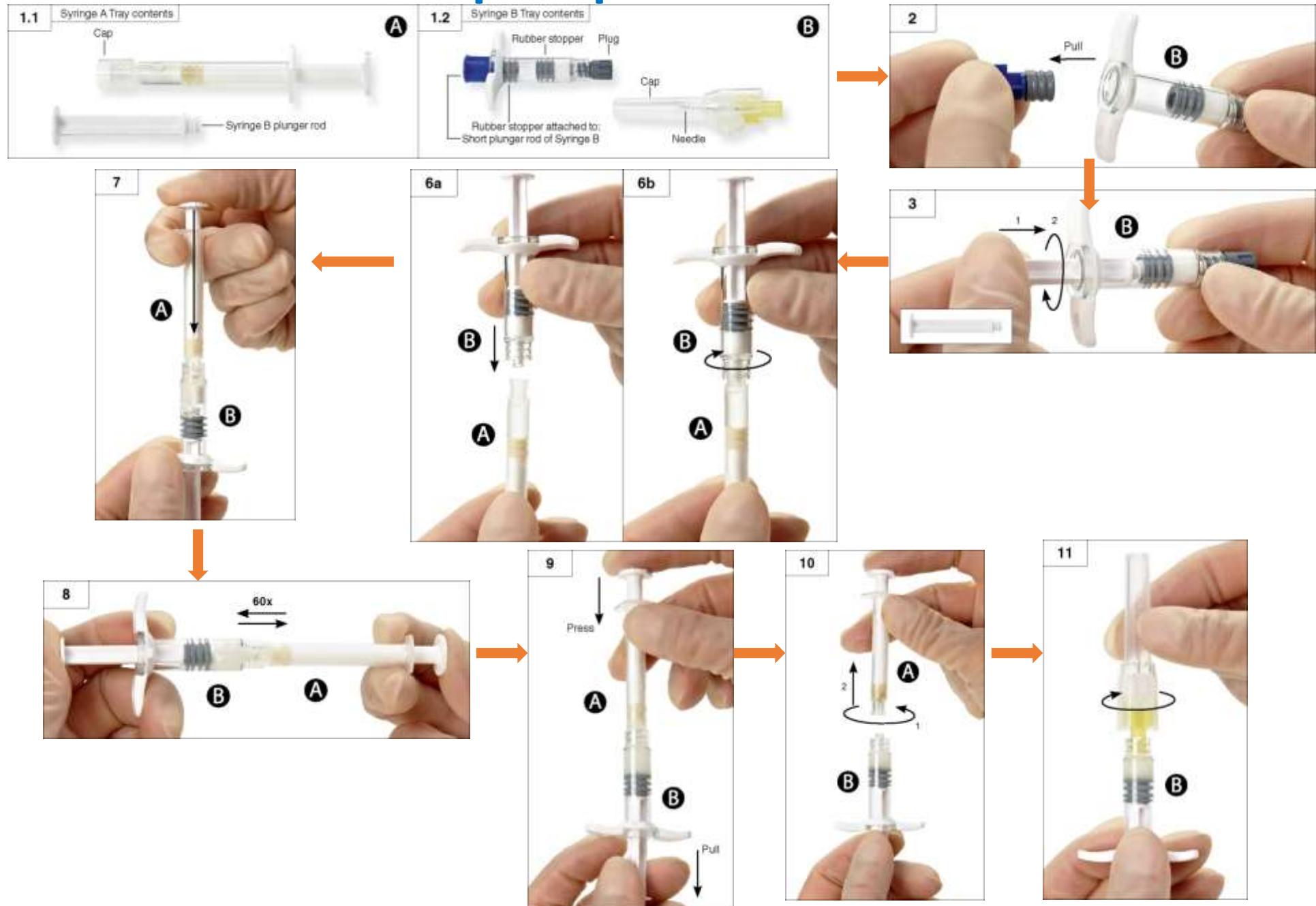
молекулярная формула:⁴ $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$

молекулярный вес:⁴ 1209 Да



1. Summary of Product Characteristics (Eligard® 7.5mg). Yamanouchi December 2004.
2. Summary of Product Characteristics (Eligard® 22.5mg). Yamanouchi December 2004.
3. Plosker GL, Brogden RN. Leuporelin A review of its pharmacology and therapeutic use in prostate cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. 1994 Drugs;48(6):930-967.
4. Yamanouchi. Data on File.

Смешивание препарата



Лейпрорелин: усовершенствованная система доставки

Атригель

Биодеградируемый
полимер



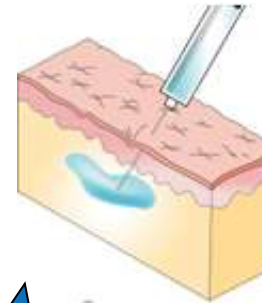
Жидкая фаза

лейпрорелин

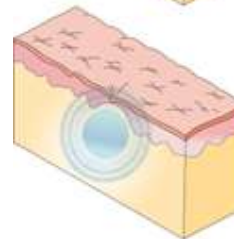
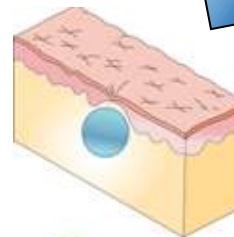


Двойная доза

Жидкий раствор
вводится подкожно

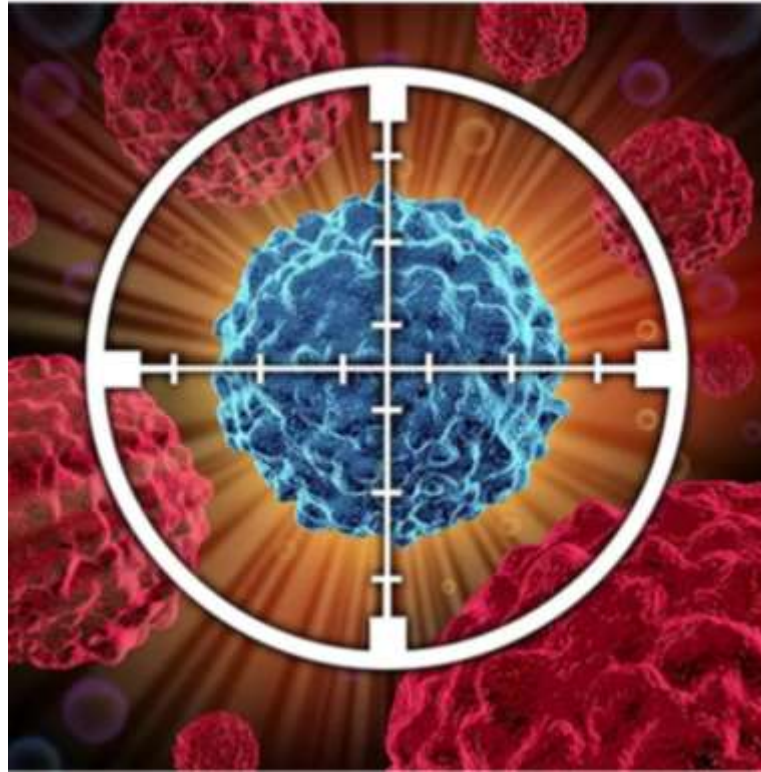


Затвердевает в теле после
подкожного введения и
равномерно и постоянно
высвобождает активное
вещество по мере
рассасывания полимера



«Золотыми пулями» называют ученые новый класс препаратов, совершивших в конце прошлого века настоящую революцию в терапии онкологических заболеваний

Таргетные (target – цель, мишень) малые молекулы



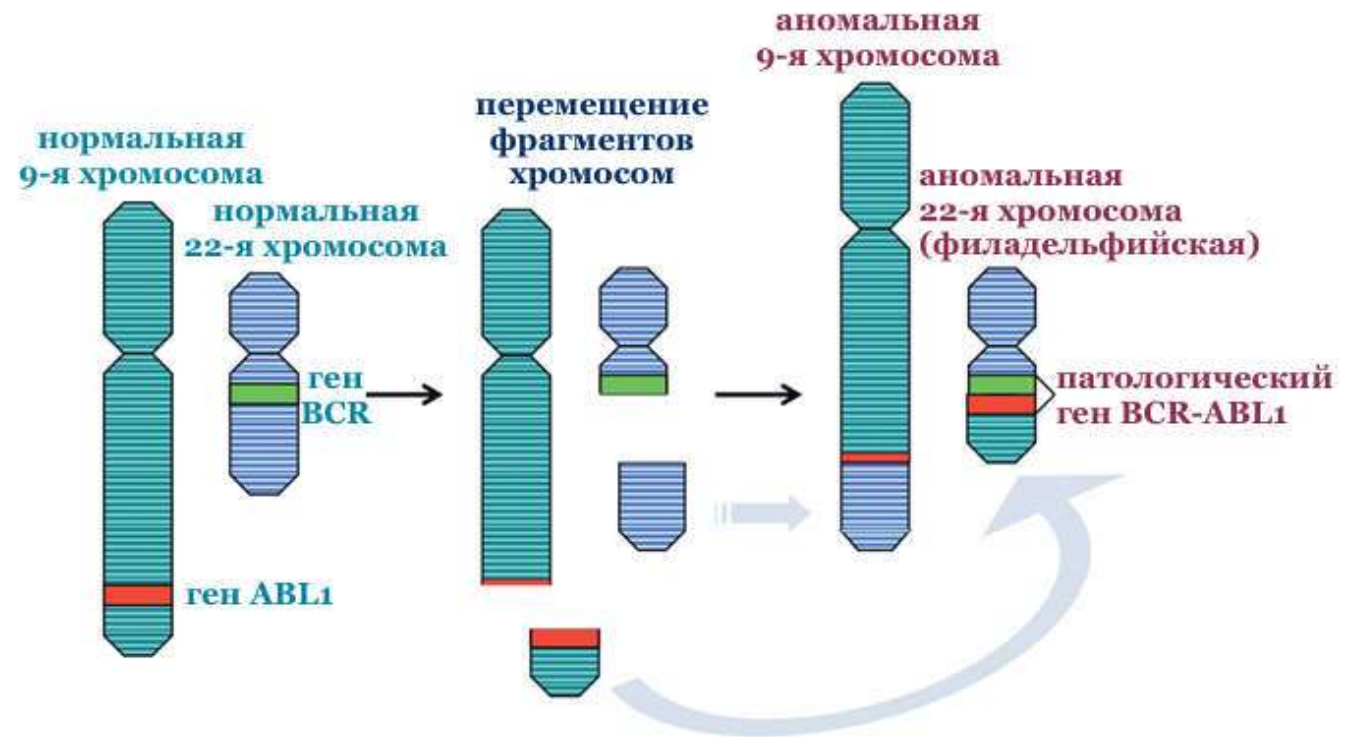
- низкомолекулярные органические соединения, которые могут проникать в клетку, действуя на мишени и предотвращая пролиферацию и жизнедеятельность опухолевой клетки
- воздействуют непосредственно на биологические мишени в опухолях, приводя к прекращению деления

Дазатииниб – ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL1 2 поколения

BCR-ABL1 – гибридный (химерный) белок с неуправляемой тирозинкиназной активностью, который стимулирует внутриклеточные пути передачи сигнала, направленные на деление, выживание и движение клеток, способствуя росту и метастазированию опухоли.

Блокада активности белка BCR-ABL1 ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) – основа современного лечения ХМЛ

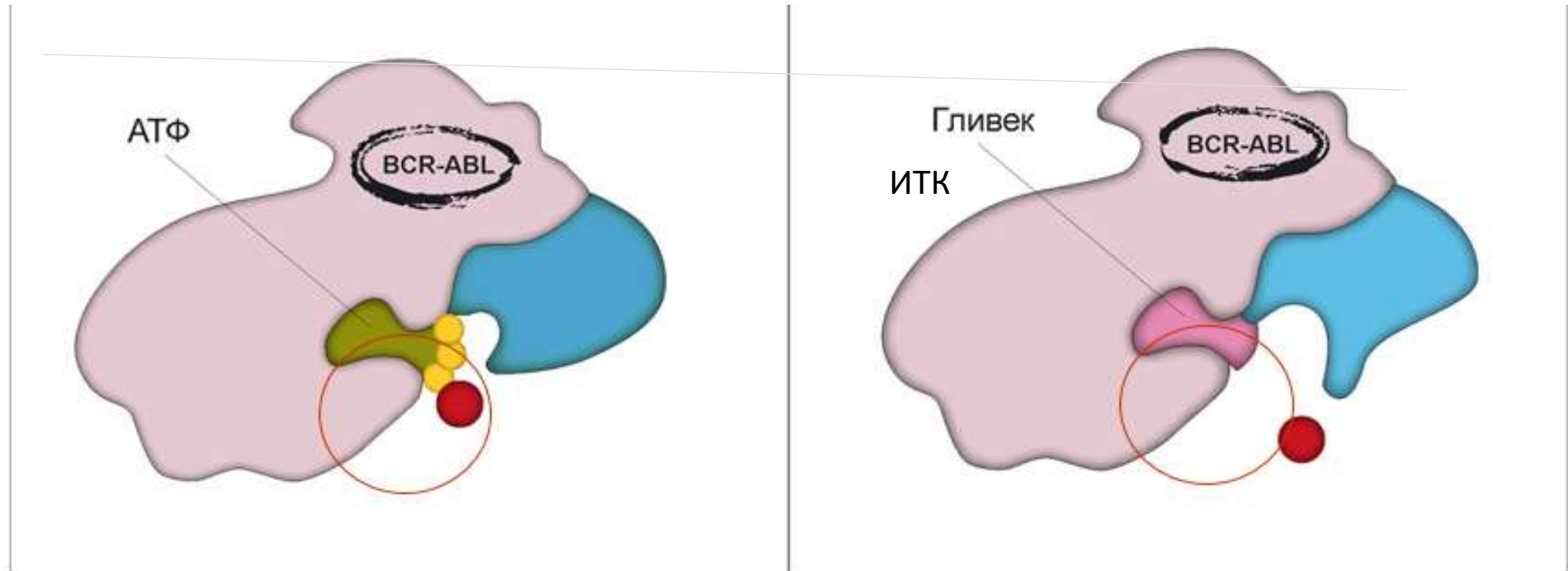
Схема появления филадельфийской хромосомы и гена BCR-ABL1



*Клинические рекомендации. Хронический миелолейкоз. АОР. 2021 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/120>

Адаптировано из Mohamed A. M. Ali “Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy” Molecular diagnosis & Therapy Vol.20, p.315-333 (2016)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ



Чтобы запустить патологические процессы, белку необходима энергия
АТФ – главный источник энергии в клетке, ее отсутствие не дает ХМЛ возможности развиваться
Ингибитор тирозинкиназы занимает место АТФ в ее «кармане».

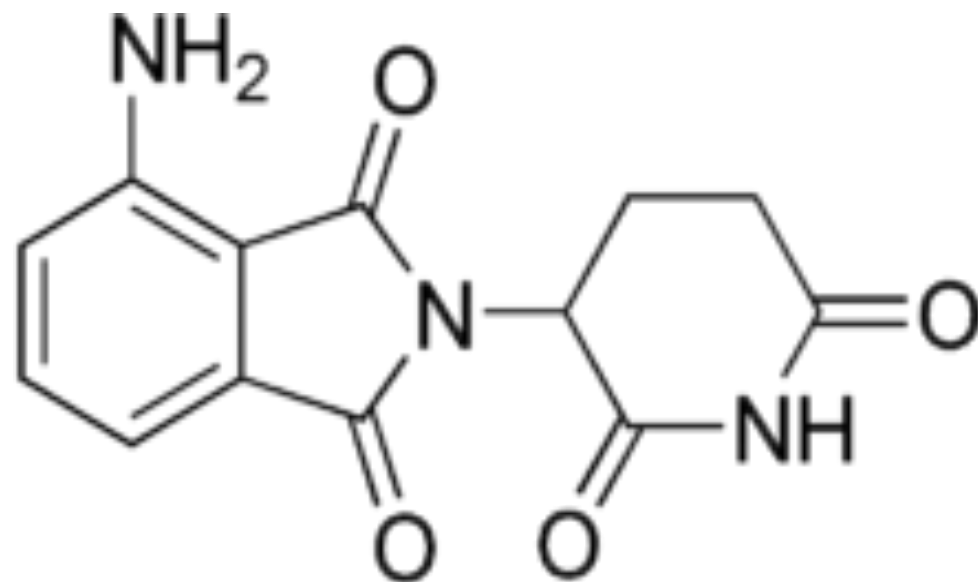
Помалидомид

— иммуномодулирующий препарат (IMiD) 3-го поколения.

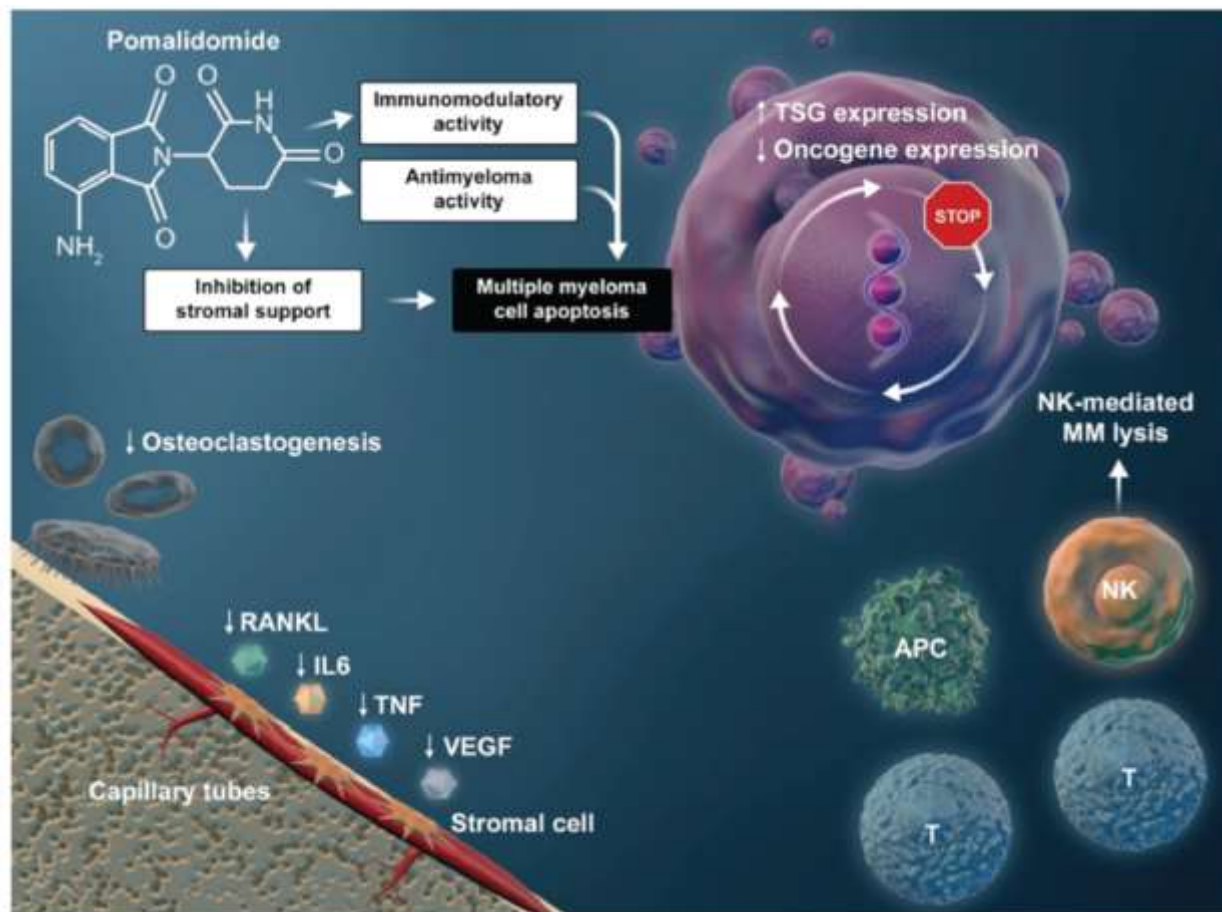
Показания:

В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее 2-х предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения

- Одобрен FDA в 2013 г.
- Зарегистрирован на территории РФ в 2015 г.



Помалидомид иммуномодулирующий препарат (IMiD)



Ключевая мишень для помалидомида – белок цереблон (CRBN), выполняющий в клетках функцию убиквитинлигазы

Прямой противоопухолевый эффект
прямой апоптоз клеток опухоли, угнетение пролиферации клеток ММ, устойчивых к леналидомиду

Ингибирование поддержки стромальных клеток
блокирование взаимодействия между опухолевыми плазмócитами и стромальными клетками костного мозга

Иммуномодулирующий эффект

Усиление пролиферации иммунных Т- и НК клеток

Угнетение образования провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), усиление выработки ИЛ-10

Синергизм с дексаметазоном – угнетение пролиферации линий клеток множественной миеломы, устойчивых к леналидомиду

Биологические препараты

- **Моноклональные антитела** G.Kohler и C. Milstein разработали рекомбинантную гибридную технологию получения моноклональных антител. За эту разработку авторы получили Нобелевскую премию в 1984

Георг Жан Франц Кёлер разработал новую технологию слияния плазматической клетки, вырабатывающей антитела, с клеткой миеломы. Полученные гибридные клетки продолжали продуцировать антитела против злокачественных клеток, кроме того, они могли неограниченно размножаться. Благодаря этой находке ученые смогли получать моноклональные антитела в любых количествах.



Georges Kohler (1947–1997).



Невероятные успехи анти-HER2 терапии



HER2 – human epidermal receptor 2 type - рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа

История 35-летней давности

Article

Nature **312**, 513-516 (6 December 1984) | doi:10.1038/312513a0; Accepted 19 September 1984

The *neu* oncogene: an *erb-B*-related gene encoding a 185,000-*M_r* tumour antigen

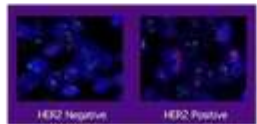
Alan L. Schechter*, David F. Stern*, Lalitha Vaidyanathan*, Stuart J. Decker†, Jeffrey A. Drebin‡, Mark I. Greene‡ & Robert A. Weinberg*

- 1. *Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Cancer Research, and Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139
- 2. †T
- 3. ‡C

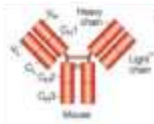
ARTICLE TOOLS

- Send to a friend
- Export citation
- Export references
- Rights and permission
- Order commercial rep

История анти-HER2 терапии



Клонирован ген *HER2*²
Обнаружена гиперэкспрессия белка HER2 при РМЖ³



Разработано мышиное моноклональное антитело против HER2⁵



Начаты клинические исследования трастузумаба



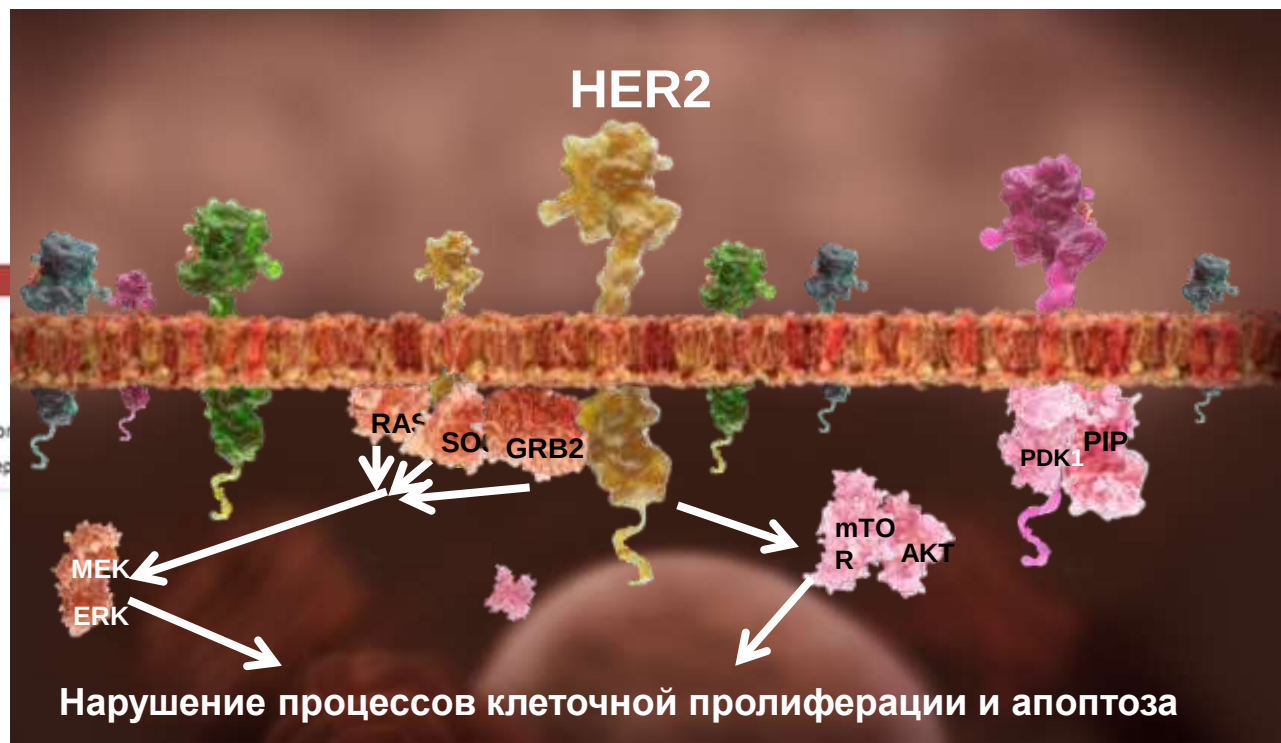
Выявлен ген *HER2*¹



Выявлена взаимосвязь гиперэкспрессии HER2 с более агрессивным фенотипом⁴



Создано гуманизированное моноклональное мышиное антитело против HER2 – трастузумаб⁶

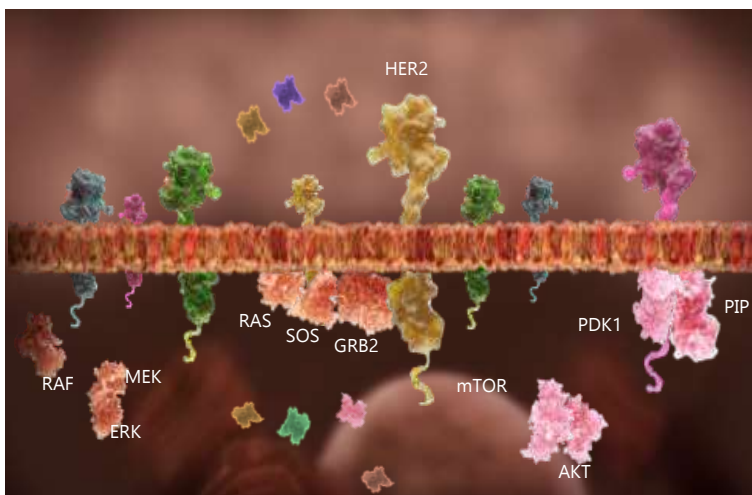


1. Ulrich A, et al. 1984; 2. Ishii S, et al. 1985; 3. Sainsbury JR, et al. 1985
4. Di Fiore PP, et al. 1987; 5. Hudisak RM, et al. 1989; 6. Carter P, et al. 1992

HER2-нацеленные агенты: различные механизмы действия

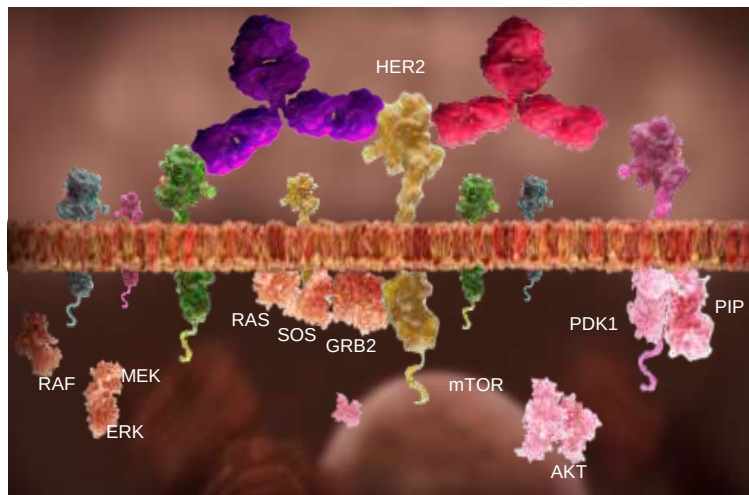
Малые молекулы

- Обычно – «малые молекулы» (~400 Да)
- Различная степень специфичности
- Проникают через плазматическую мембрану
- Не могут помечать клетки для разрушения иммунной системой



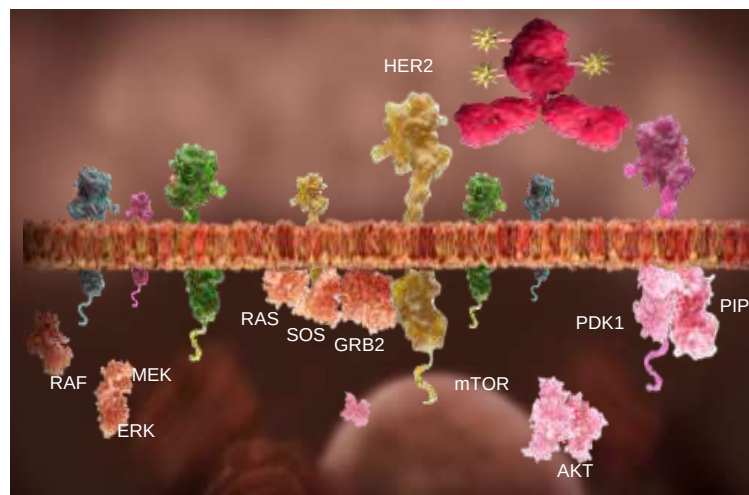
Антитела

- Обычно – крупные протеины (~150 000 Да)
- Высокоспецифичные
- Не могут свободно пенетрировать через плазматическую мембрану
- Помечают клетки для разрушения иммунной системой (АЗКЦ)



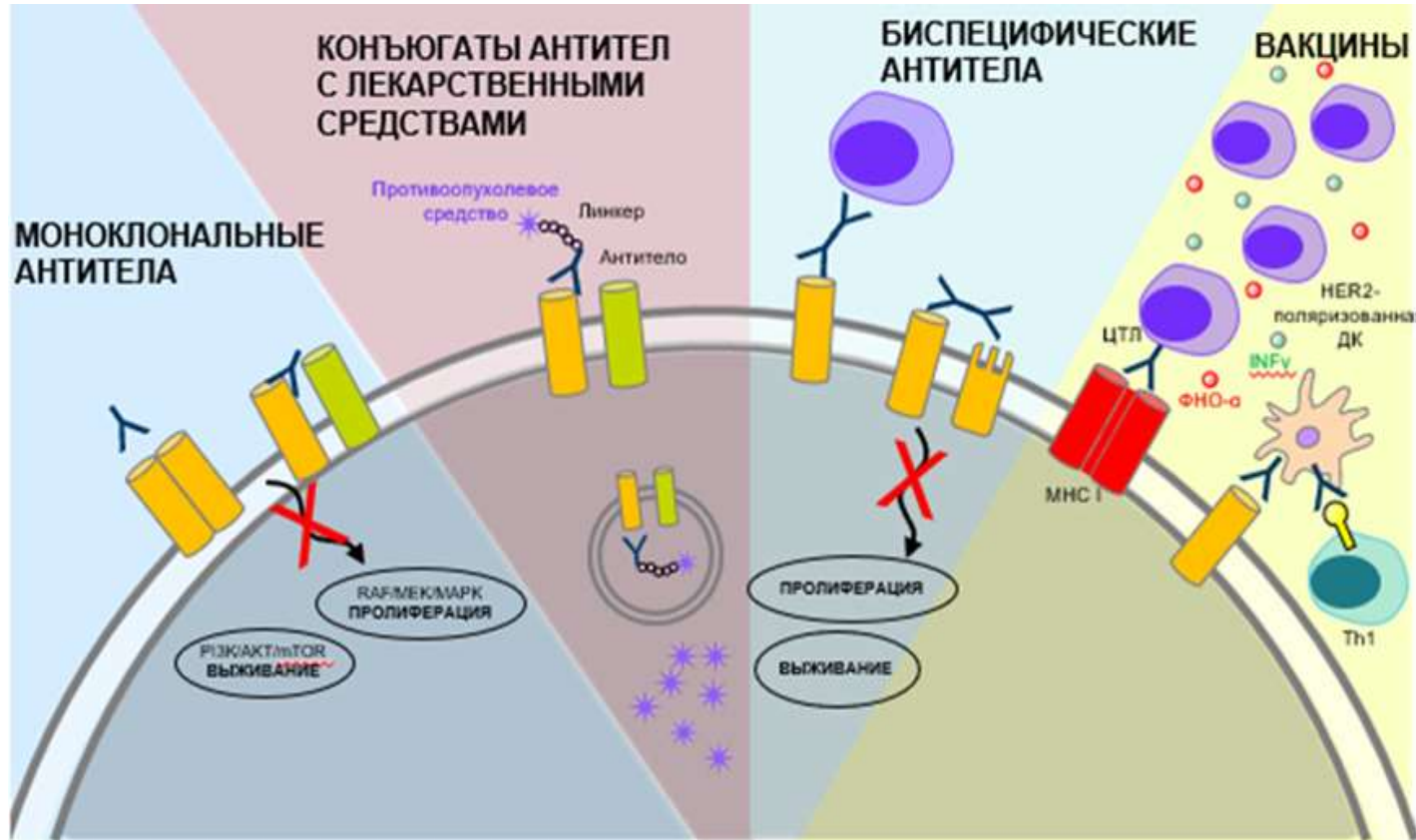
Конъюгаты АТ и лекарственного вещества

- Сочетают свойства цитотоксических средств и АТ
- Позволяют осуществлять целевую доставку химиотерапевтических агентов к клеткам опухоли
- Могут индуцировать рекрутинг иммунокомпетентных клеток АЗКЦ



Экспрессия HER2 играет значительную роль при различных злокачественных заболеваниях и может служить мишенью для HER2-таргетных препаратов^{1,2}

HER2-таргетные препараты²



Эволюция HER2 терапии

МАВ

Трастузумаб

Пертузумаб

Малые молекулы

Лапатиниб

Тукатиниб

ADC Конъюгаты МАВ и ХТ агентов

Трастузумаб эмтанзин

Трастузумаб дерукстекан

АКТ — протеинкиназа В; ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты; ДК — дендритная клетка; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2; INF — интерферон; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MEK — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; МНС — главный комплекс гистосовместимости; mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; Th1 — Т-лимфоцит-хелпер; ФНО — фактор некроза опухоли.

1. Iqbal N and Iqbal N. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748; 2. Tarantino P, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:1951–1962.

Пертузумаб

Молекулярная масса пертузумаба составляет около 148 кДа

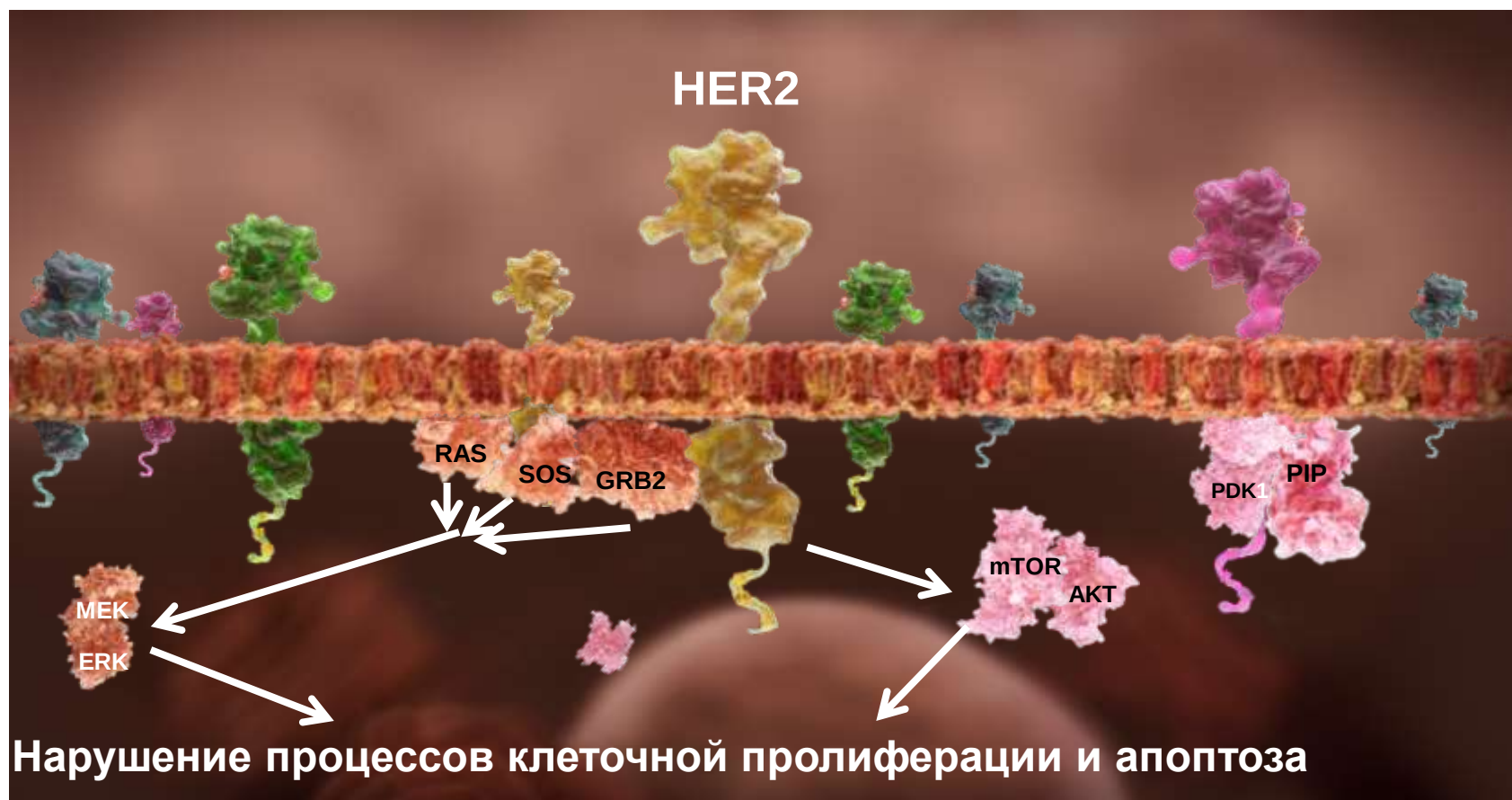
Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека)



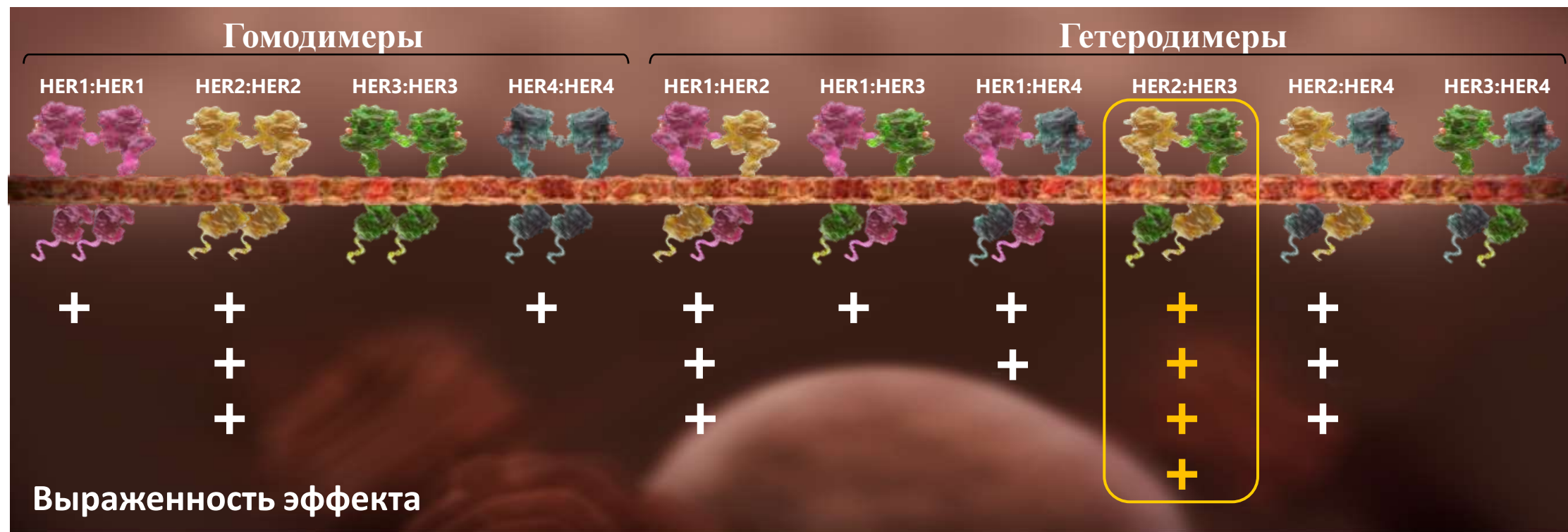
Показания к применению препарата

Метастатическим раком молочной железы (РМЖ)	В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местнорецидивирующем, неоперабельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа) при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания.
Неметастатический РМЖ	в качестве адъювантной терапии раннего (первично-операбельного) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива

HER2 рецепторы играют важную роль в активации внутриклеточных сигнальных каскадов



HER2: основной рецептор для димеризации



- HER2 – преимущественный партнер для димеризации с HER1, HER3 и HER4
- Димеры с HER2 обладают повышенной сигнальной активностью
- Димер HER2:HER3 обладает наибольшей активностью и онкогенным потенциалом

Димеризация рецепторов семейства HER → активация сигнальных каскадов → нарушение пролиферации, дифференцировки и апоптоза → опухолевый рост

Пертузумаб и трастузумаб связываются с разными субдоменами HER2 и имеют взаимодополняющие механизмы действия



ПЕРТУЗУМАБ	ТРАСТУЗУМАБ
связывается с субдоменом II ¹	связывается с субдоменом IV ²
Блокирует лиганд-индуцированные сигнальные пути, активированные как через HER2, так и через рецепторы HER1,2,3	Блокирует HER2-опосредованные сигнальные пути, активирует АЗКЦ и предотвращает протеолитическое отщепление внеклеточного домена HER2 рецептора

АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность

1. Franklin MC, et al. Cancer Cell 2004; 5:317–328; 2. Junttila TT, et al. Cancer Cell 2010; 15:429–440.



Комментарий в THE LANCET Oncology

*Исследование при
метастатическом раке с
медианой наблюдения
более 8 лет это
экстраординарное и
беспрецедентное
достижение...*

Is HER2-positive metastatic breast cancer still an incurable disease?



The discovery of the HER2 oncogene was one of the most important advances in breast cancer research. 10 years ago, the advent of trastuzumab¹ started a revolution that has continued with the introduction of additional effective targeted agents. Dual anti-HER2 targeting with trastuzumab plus pertuzumab in addition to docetaxel is an unquestionable step forward in the field. Since the publication of the first results of the CLEOPATRA trial in 2012,² the trastuzumab-based regimen has become the new standard first-line treatment for patients with HER2-positive metastatic breast cancer.^{3,4}

cancer was less than 2 years before the introduction of anti-HER2 targeted therapies.³ With the pertuzumab-based regimen, 8 years after diagnosis of metastatic disease, more than a third (37%) of patients were alive and 16% were still free from disease progression. These results, which are also observed in real-world datasets,^{5,7} challenge the concept of HER2-positive metastatic breast cancer being an incurable disease, and open the path to several interconnected clinical and research questions. These findings suggest the need to identify the optimal duration of anti-HER2 maintenance therapy in patients without



Published Online
March 12, 2020
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30058-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30058-9)
See [Articles](#) page 472

Данные результаты, которые подтверждаются и в реальной клинической практике, делают вызов концепции о том, что HER2+ метастатический рак является неизлечимым заболеванием

Разработка лекарственной формы Герцептина для подкожного введения



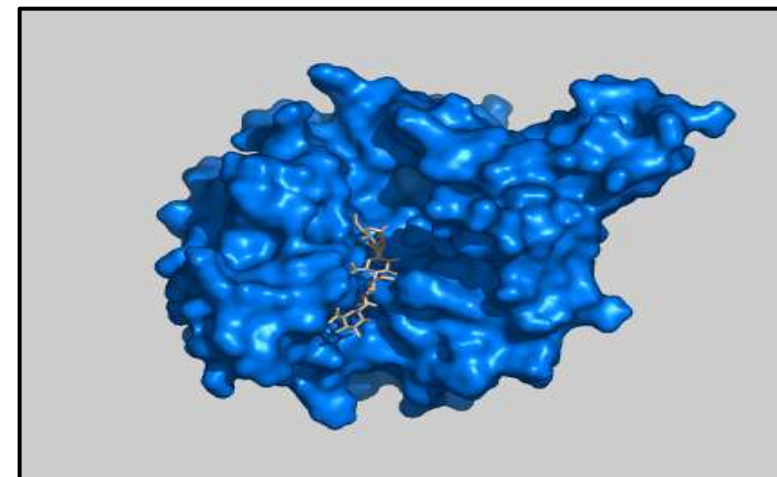
Фиксированная доза Герцептина SC

Герцептин SC

- Герцептин SC разработан для пациентов с HER2-положительным раком молочной железы
- Введение в виде фиксированной дозы - раствора 5 мл, содержащего 600 мг Герцептина и 2000 Ед/мл вспомогательного вещества rHuPH20

Технология доставки

- В качестве вспомогательного вещества используется рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20, 2000 Ед/мл)
 - При п/к введении rHuPH20 не обладает терапевтическим эффектом
 - rHuPH20 временно гидролизует гиалуроновую кислоту, компонент подкожного матрикса
 - rHuPH20 снижает вязкость и дает возможность для подкожного введения больших объемов



3-D модель рекомбинантной гиалуронидазы PH20

- rHuPH20:
- естественный человеческий фермент весом 61kD, разрушающий гиалуроновую кислоту
- относится к категории новых вспомогательных веществ
- Отсутствует терапевтический эффект
- Преходящее и обратимое влияние на ткани
- Гиалуронидаза используется в клинической практике 50 лет

Место инъекции с/без rHuPH20

Снижение влияния на кожу при использовании рекомбинантной человеческой гиалуронидазы

Инъекция без rHuPH20



Перед
инфузией



Сразу же после
инфузии

Инъекция с rHuPH20 2000 Ед/мл



Перед
инфузией



Сразу же после
инфузии

«Halozyyme Therapeutics», внутренние данные

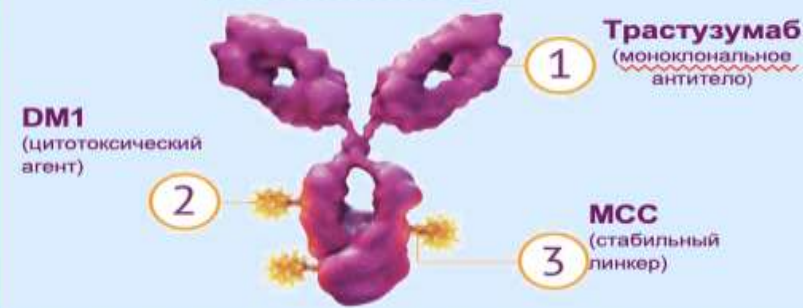
На фотографиях представлена левая и правая рука пациента 106 в исследовании HALO-104-103

Кадсила (Трастузумаб эмтанзин)

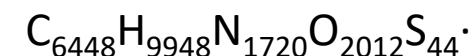
- Препарат Кадсила в виде монотерапии показан к применению в качестве адъювантной терапии у взрослых пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью в молочной железе и/или лимфатических узлах после неоадъювантного лечения на основе таксана и HER2-таргетной терапии.
- Препарат Кадсила в виде монотерапии показан к применению у взрослых пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксаном (последовательно или в комбинации): - пациенты должны были получить предшествующее лечение по поводу местнораспространенного или метастатического заболевания ИЛИ - у пациентов должно было произойти прогрессирование заболевания во время или в течение 6-ти месяцев после завершения адъювантной терапии

Трастузумаб эмтанзин (T-DM1)^{1,2}

ADC T-DM1 угнетает передачу сигналов через HER2-рецептор, опосредует АЗКЦ и тормозит отделение внеклеточного домена HER2 в клетках молочной железы человека с гиперэкспрессией HER2^{4,5}



Брутто формула



1. Jaracz et al. Bioorg Med Chem. 2005;13:5043-5054. 2. Wu et al. Nat Biotechnol. 2005;23:1137-1146. 3. Ricart et al. Nat Clin Pract Oncol. 2007;4:245-255. 4. Junutula et al. Nat Biotechnol. 2008;26:925-932. 4. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/trastuzumab-emtanzin-3222> 5. Общая характеристика лекарственного препарата Кадсила, Одобрено МЗ РФ 26.10.2023 <https://www.roche.ru/resheniya/katalog/kadcyla> Дата посещения страницы 12.08.2024

Начало эры ADC в терапии рака молочной железы – внедрение в клиническую практику трастузумаба эмтанзина

Высокая эффективность благодаря комплексному механизму действия



Таргетное моноклональное антитело
(трастузумаб)



Цитотоксический химиопрепарат (DM1)

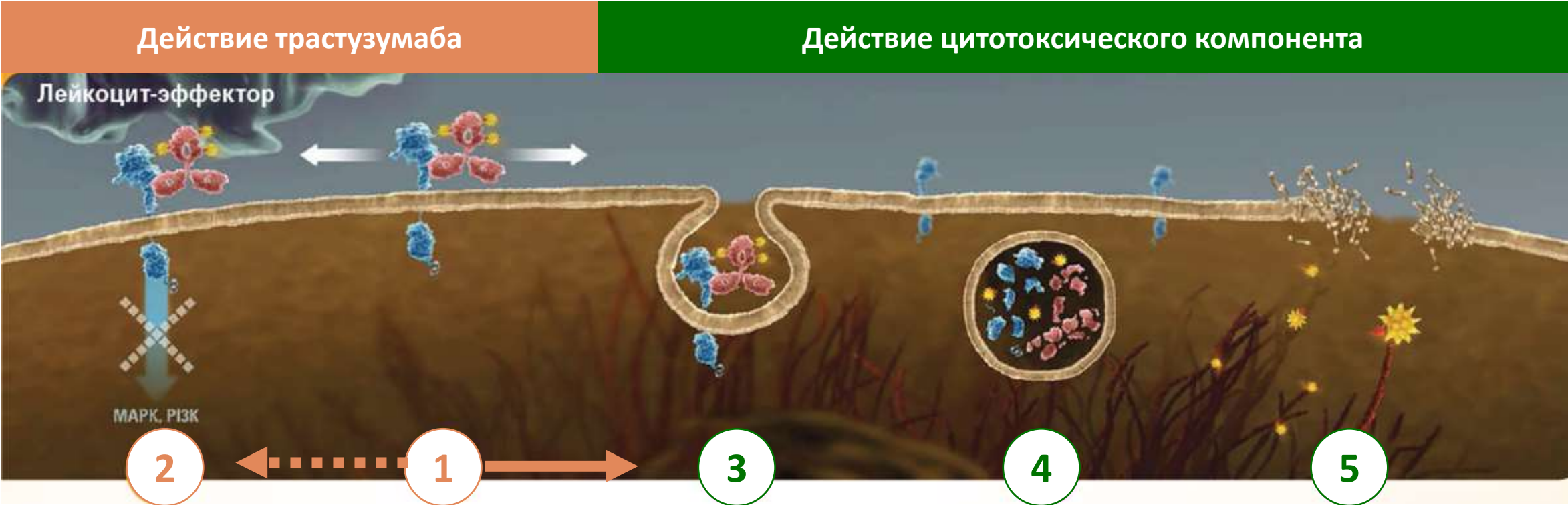


Стабильный связывающий агент (линкер)



T-DM1 селективно угнетает раковые клетки за счет противоопухолевой активности трастузумаба и адресной доставки высокоэффективного цитостатика

Трастузумаб эмтанзин: механизм блокады HER2-рецепторов и внутриклеточной цитотоксичности



Противоопухолевая активность трастузумаба*	Связывание с рецептором HER2	Интернализация	Высвобождение DM1	Цитотоксическое действие DM1
Блокада HER2 – рецепторов - Активация антитело-зависимой клеточной цитотоксичности - Предотвращение протеолитического отщепления внеклеточного домена HER2-рецептора	T-DM1 избирательно присоединяется к IV субдомену рецептора HER2	Комплекс препарата T-DM1 и HER2 – рецептора посредством эндоцитоза поступает внутрь опухолевой клетки	T-DM1 расщепляется внутри клетки с высвобождением DM1	DM1 связывается с микротрубочками и ингибирует их полимеризацию, что приводит к прерыванию клеточного цикла и гибели опухолевой клетки

Основано на доклинических исследованиях. АЗКЦ = антитело-зависимая клеточная цитотоксичность.
Erickson H et al. Cancer Res. 2006; 66:4426-33; Verma S. et al. N Engl J Med 2012, 367 (19):1783-91

Мы имеем Эверест доказательств!



Чем отличается опухолевая клетка?



Усиление ангиогенеза

Опухолевый ангиогенез



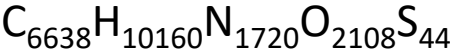
Роль VEGF в опухолевом процессе - VEGF секретируется опухолями и способствует непрерывному ангиогенезу, чтобы обеспечить растущую опухоль необходимыми питательными веществами

Бевацизумаб



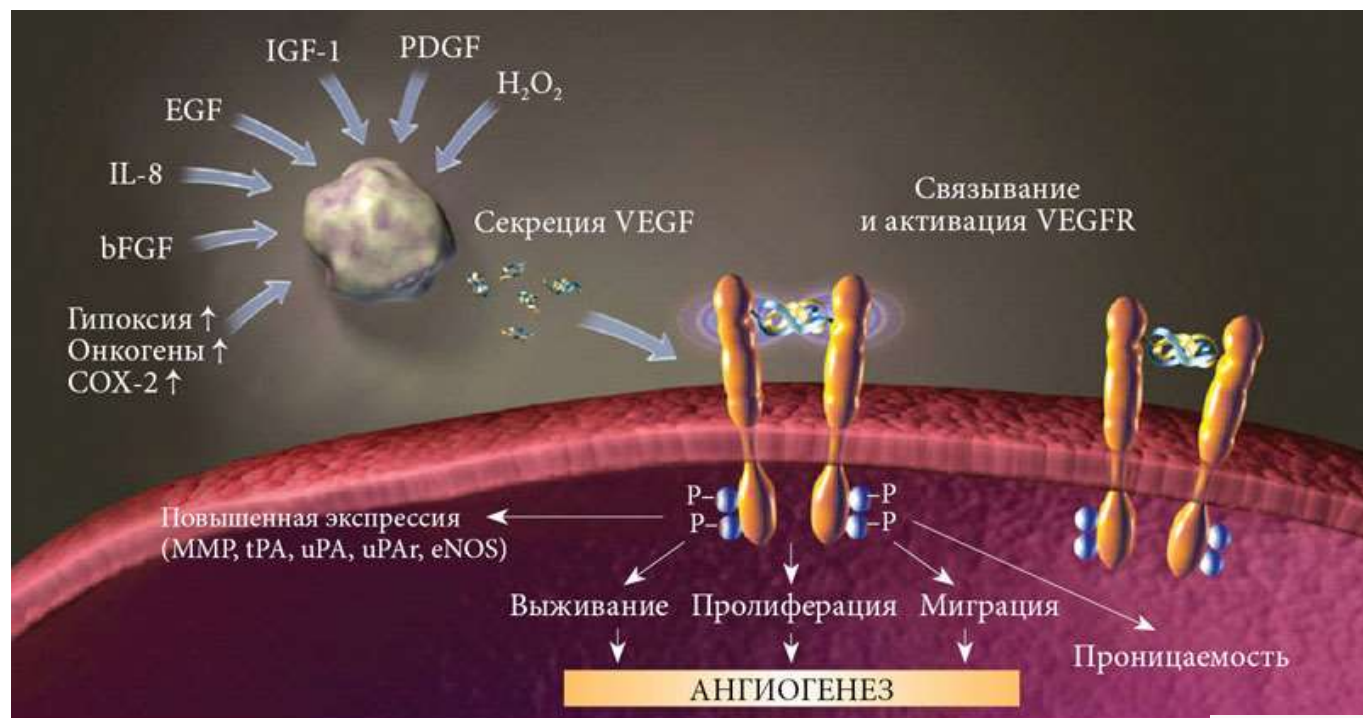
Препарат бевацизумаб– гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и нейтрализует его

Брутто формула



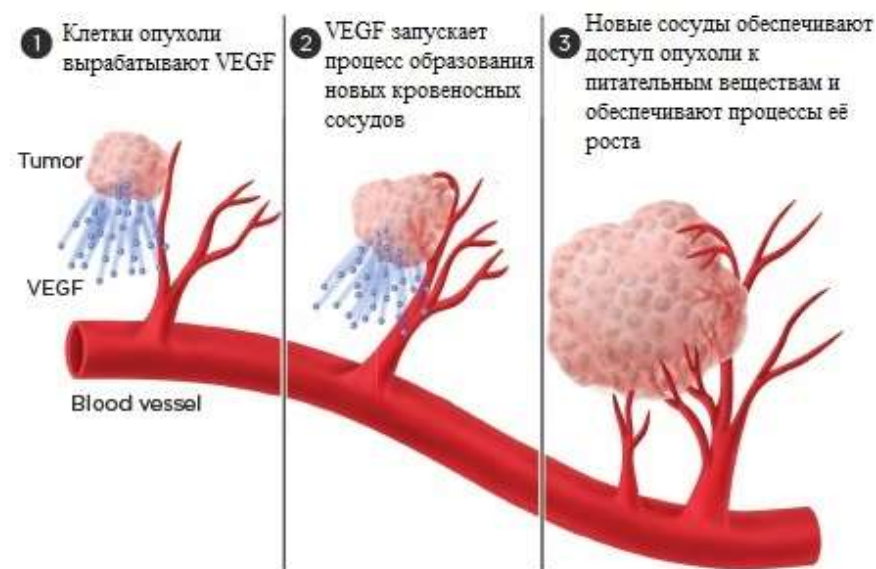
Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149 кДа

Показания к применению препарата	
Метастатический КРР	в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина
МР или метастатический РМЖ	в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом
Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий НМРЛ	• в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины; • в качестве первой линии терапии при распространенном неоперабельном, метастатическом или рецидивирующем НМРЛ • легкого с активирующими мутациями в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в комбинации с эрлотинибом
Р и/или метастатический ПКР	в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а



MMP – матриксные металлопротеазы, tPA – тканевой активатор плазминогена, uPA – активатор плазминогена урокиназного типа, uPAR – рецептор урокиназы, eNOS – эндотелиал окиси азота, COX-2 – циклооксигеназа-2, bFGF – основной фактор роста фибробластов, IL-8 – интерлейкин-8, EGF – эпидермальный фактор роста, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, H_2O_2 – перекись водорода.

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. № 21. P. 1182–1186.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // Nature. 1997. Vol. 386. № 6626. P. 671–674.
3. Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007.
4. Koch S., Tugues S., Li X. et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors // Biochem. J. 2011. Vol. 437. № 2. P. 169–183.



- ✓ Регресс существующей микрососудистой системы опухоли
- ✓ Нормализация оставшейся сосудистой системы опухоли

- ✓ Подавление неоваскуляризации опухоли

Чем отличается опухолевая клетка?



Иммунотерапия в онкологии

Реактивация иммунного ответа -
перспективная стратегия в
лечении онкологических
заболеваний.

В основе этой стратегии лежит
разработка ингибиторов
«контрольных точек»
(immune checkpoints inhibitors).



Иммунотерапия -

это вид лечения, которое позволяет собственной иммунной системе организма бороться с опухолевыми клетками



В 2018 году лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине стали Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзё открывшие и изучавшие иммунные контрольные точки, что способствовало появлению новых возможностей в терапии опухолевых заболеваний

Иммунотерапия

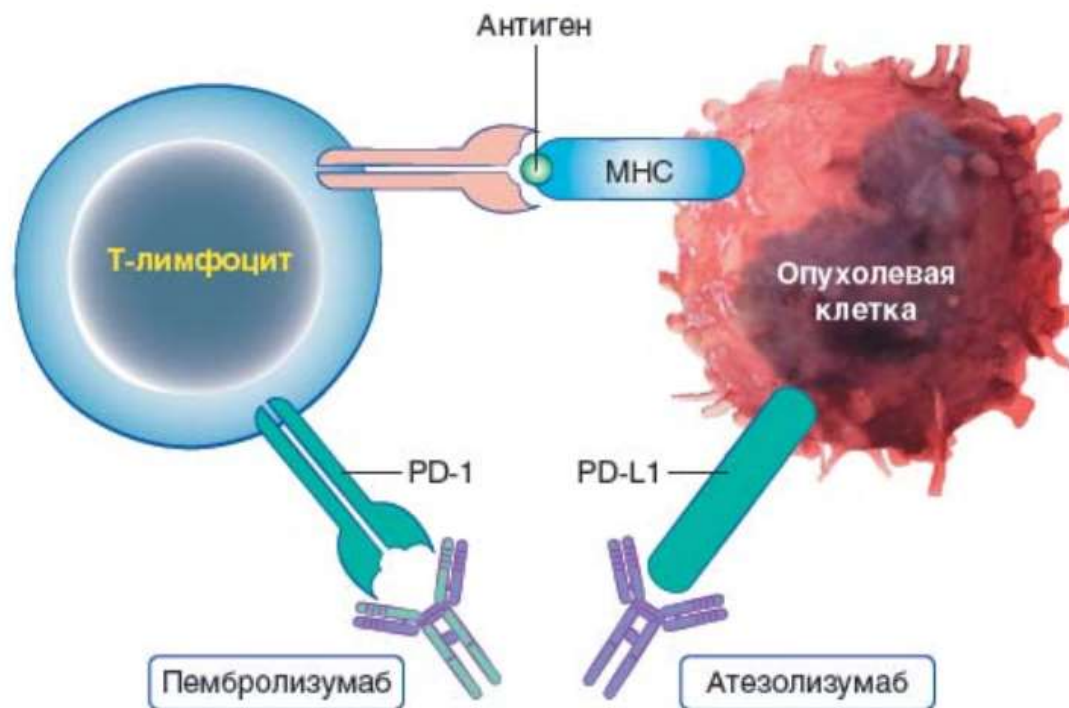


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1⁴. MHC — молекулы главного комплекса гистосовместимости; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд белка программируемой клеточной гибели 1.

- Ингибиторы контрольных иммунных точек:
- позволяют снижать «тормозящее» действие на иммунные клетки, тем самым увеличивая их активность в распознавании и уничтожении опухолевых клеток
- блокируют цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1)

Китруда (Пембролизумаб), Арфлейда®... 40!!!

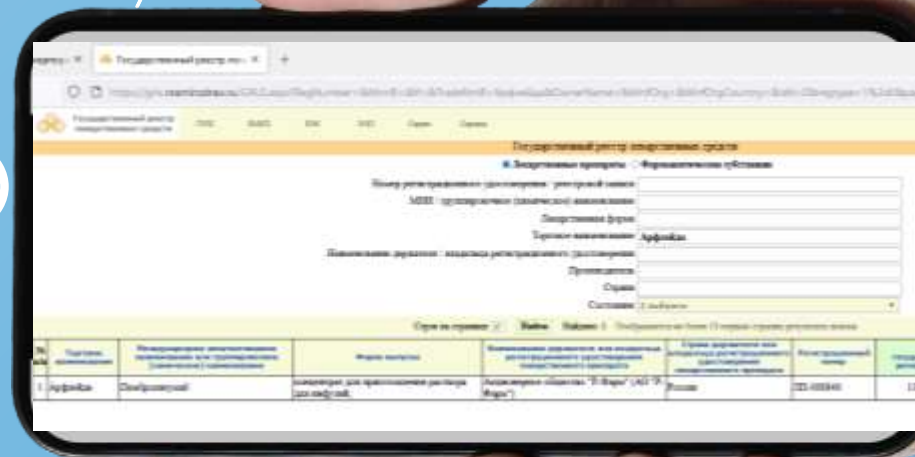
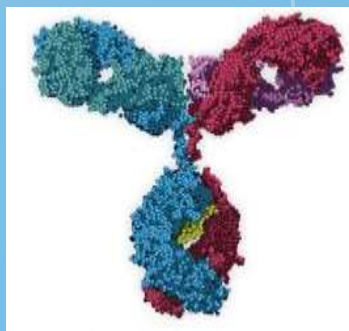
Показания к применению препарата	
Рак шейки матки	- комбинация с химиотерапией с бевацизумабом или без него для лечения взрослых пациентов со стойким, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥1) по данным валидированного теста - монотерапия взрослых пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии
Почечно-клеточный рак	- комбинация с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) - комбинация с ленватинибом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным ПКР - адъювантная терапии у взрослых пациентов с ПКР при средне-высоком или высоком риске рецидива (см. «Способ применения и дозы», раздел «Отбор пациентов») после нефрэктомии и резекции метастатических поражений
Рак эндометрия	комбинация с ленватинибом для лечения взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии в любом режиме, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия
Плоск. РК	для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком кожи (ПКРП) или местнораспространенным ПКРП, который не может быть излечен хирургическим методом или лучевой терапией
ТНРМЖ	комбинация с химиотерапией для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местно-рецидивирующим или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) с экспрессией PD-L1 (CPS ≥10) по данным валидированного теста
Уротелиаль ный рак	- монотерапия взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (CPS)>10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1. - монотерапия взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. - лечение взрослых пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска при отсутствии ответа на терапию БЦЖ, при наличии карциномы in-situ (CIS) с папиллярной опухолью и без, которым не может быть проведена цистэктомия или отказавшимся от ее выполнения
Рак пищевода	комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины и фторпиримидина в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим раком пищевода, или HER-2 негативной аденокарциномой пищевода-желудочного перехода (опухоли с центром от 1 до 5 см выше пищевода-желудочного перехода) с экспрессией PD-L1 CPS>10
ЗНО с мкрст нестблст	лечение взрослых пациентов с неоперабельными или метастатическими злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), при прогрессировании заболевания после предшествующей терапии в случае отсутствия удовлетворительных альтернативных вариантов лечения
КРР	монотерапия 1-ой линии у взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушениями системы репарации ДНК (dMMR)

Получение РУ

Арфлейда®

Москва,

13 февраля 2024



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Реальность ГК Р-Фарм

Иксабепилон

Дазатиниб

Помалидомид

Перьета

Кадсила

Арфлейда



Завод готовых лекарственных форм (Ярославль):

- биотехнологические субстанции, практически все виды готовых лекарственных форм
- 850+ млн ед. продукции в год



Завод Спутник Технополис (Москва):

- биотехнологическое производство
- жидкие готовые лекарственные формы
- 27 000 м² произв. площадей



НПК Фармославль (Ростов):

- биотехнологическое производство
- химический синтез субстанции
- 100 тонн АФС в год



Завод Ортат (Костромская обл):

- производство твердых готовых лекарственных форм, участки выпуска токсичных препаратов
- 400+ млн ед. продукции в год



Завод Новоселки (Ярославль):

- производство твердых готовых лекарственных форм,
- 2 млрд. ед. продукции в год



Завод Р-Опра (Москва):

- производство разных готовых лекарственных форм, участки выпуска токсичных препаратов
- 800+ млн ед. продукции в год





Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Наши сильные стороны

- 100% вовлеченность в процесс
- Постоянное взаимодействие с исследователями, производителями, врачами (**мы на связи 24 ч**)
- Значительный опыт работы в разработке, производстве, клинических исследованиях
- **Подрастает и набирается знаний замечательная ФАРМСМЕНА!!!**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Back-up slides